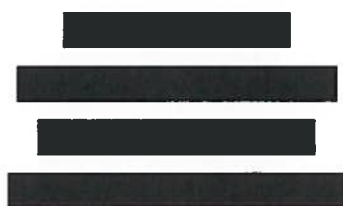




**Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny)
stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera
o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, lipiec 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA.....	12
2.2. KLASYFIKACJA	13
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA CHOROBY ALZHEIMERA.....	13
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY CHOROBY ALZHEIMERA.....	15
2.5. ROKOWANIE.....	22
2.6. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY ALZHEIMERA.....	23
2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA CHOROBY ALZHEIMERA.....	28
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines)	31
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	37
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	38
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	38
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	40
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	41
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU.....	42
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	42
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI WYBRANYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	42
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE.....	47
7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA.....	47
7.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU MEMABIX® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI.....	49
7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROBY ALZHEIMERA	51
8. BIBLIOGRAFIA	52
9. SPIS TABEL, WYKRESÓW.....	58
10. ANEKS.....	59
10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	59

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AA	ang. <i>Alzheimer's Association</i> ; Stowarzyszenie chorych na chorobę Alzheimera
AAFP	ang. <i>American Academy of Family Physicians</i> ; Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
AChE	ang. <i>Acetylcholinesterase</i> ; Acetylocholinesteraza
AD	ang. <i>Alzheimer's Disease</i> ; Choroba Alzheimera (ChA)
ADI	ang. <i>Alzheimer's Disease International</i> ; Międzynarodowa Organizacja ds. choroby Alzheimera
ADRDA	ang. <i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i> ; Stowarzyszenie chorych na chorobę Alzheimera i choroby pokrewne
AE	ang. <i>Alzheimer Europe</i> ; Pozarządowa europejska organizacja zajmująca się tematyką choroby Alzheimera
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APA	ang. <i>American Psychiatric Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Psychiatryczne
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AS	ang. <i>Alzheimer's Society</i> ; Stowarzyszenie Alzheimerowskie
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAP	ang. <i>British Association for Psychopharmacology</i> ; Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne
bd.	Brak danych
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Leczenie objawowe
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBS	ang. <i>Caregiver Burden Scale</i> ; Skala Obciążenia Opiekuna
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> ; Ośrodek ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom
ChE	ang. <i>Cholinesterase</i> ; Cholinesteraza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	ang. <i>Computer Tomography</i> ; Tomografia Komputerowa

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
DSM-IV	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn.</i> ; Podręcznik diagnostyki i statystyki zaburzeń psychicznych, wydanie IV
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	ang. <i>Electroencephalography</i> ; Elektroencefalografia
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ENS	ang. <i>European Neurological Society</i> ; Europejskie Towarzystwo Neurologiczne
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG-PET	ang. <i>Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography</i> ; Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy
fMR	Funkcjonalny Rezonans Magnetyczny
GDS	ang. <i>Global Deterioration Scale</i> ; Skala Ogólnej Deterioracji
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IADL	ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living scale</i> ; Skala Oceny Złożonych Czynności Życia Codziennego
ICD-10	ang. <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
MMSE	ang. <i>Mini-Mental State Examination</i> ; Krótka skala oceny stanu psychicznego
MR	Rezonans Magnetyczny
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NCHS	ang. <i>National Center for Health Statistics</i> ; Narodowy Ośrodek ds. Statystyk Zdrowotnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NINCDS	ang. <i>National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke</i> ; Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych, Komunikacji i Udarów
NMDA	Kwas N-metylo-D-asparaginowy
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PET	ang. <i>Positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki zdrowotne
PMR	Płyn mózgowo-rdzeniowy
PTA	Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
REM	ang. <i>Rapid Eye Movement</i> ; Faza snu - sen paradoksalny
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SPECT	ang. <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> ; Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TK	Tomografia Komputerowa
TOP	ang. <i>Toward Optimized Practice</i> ; Organizacja zajmująca się opracowywaniem praktyki medycznej opartej na dowodach naukowych
TSH	ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i> ; Hormon tyreotropowy
WFSBP	ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> ; Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	Wykaz leków refundowanych

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do chlorowodorku memantyny (produkt leczniczy Memabix[®], roztwór doustny) stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE) [70].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix[®] (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [70],

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie chlorowodorku memantyny (produkt leczniczy Memabix[®], roztwór doustny) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE [70],

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią chlorowoderek donepezylu lub rywastygmina a także placebo, brak leczenia lub leczenie objawowe (ang. *Best Supportive Care*; BSC),

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (ocena zdolności poznawczych, ocena codziennego funkcjonowania, ocena zachowania, ogólna ocena kliniczna, ocena zmian w mózgu, rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności leczenia, ryzyko zgonu, jakość życia) oraz profilu bezpieczeństwa (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 z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Otępienie (ang. *dementia*) definiowane jest jako deficyt czynności poznawczych w zakresie złożonej uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia się i pamięci, języka, praksi wzrokowo-przestrzennej i związanej z postrzeganiem lub rozumieniem norm społecznych [12]. Najczęstszą postacią otępienia jest choroba Alzheimera (ChA, ang. *Alzheimer's Disease*, AD), która stanowi, w zależności od źródła, od 45% do 70% wszystkich przypadków [12], [13]. U podłoża choroby leży zanik neuronów oraz odkładanie się w mózgu patologicznych złogów białkowych [14]. Choroba Alzheimera ma przebieg postępujący i trwa od 8 do 20 lat [12], średni czas przeżycia wynosi 7,1 lat [13]. Choroba Alzheimera prowadzi ostatecznie do zgonu [21].

Obecnie na świecie żyje około 35 milionów osób dotkniętych tą chorobą, szacuje się, że ich liczba podwoi się do 2030 roku, a do 2050 roku wzrośnie ponad trzykrotnie, osiągając liczbę 115 milionów osób [25]. Otępienie rzadko występuje u dorosłych w młodym i średnim wieku. Częstość występowania rośnie jednak stopniowo po 50. roku życia. W grupie osób w wieku 60-65 lat wynosi ~1%, >85 lat – 10-35%. Zapadalność na chorobę Alzheimera wynosi odpowiednio 3/1000 pacjentolat w grupie wiekowej 65-69 lat i 40/1000 pacjentolat w grupie wiekowej 85-89 lat. Częstość występowania ChA wśród osób w wieku 65-69 lat podwaja się co ~5 lat życia. Natomiast po osiągnięciu 85 lat odsetek chorych na ChA zmniejsza się na rzecz otępienia naczyniopochodnego [12]. Łączna liczba przypadków demencji każdego roku na całym świecie wynosi 7,7 miliona [26]. Na chorobę Alzheimera i inne odmiany demencji cierpi więcej kobiet niż mężczyzn [21]. W Polsce różne postaci otępienia dotyczą ~ 0,5 miliona osób [12], a około połowę z nich (200-250 tysięcy) stanowią chorzy na chorobę Alzheimera [17].

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 [13]. W leczeniu choroby Alzheimera nie istnieje leczenie przyczynowe, stosuje się jedynie leczenie objawowe skoncentrowane na próbach skompensowania typowych dla choroby Alzheimera zmian neuroprzebiegów. Postępowanie nefarmakologiczne opiera się na trenowaniu pamięci w początkowym okresie choroby, później na treningu codziennego funkcjonowania. [12], [14]. Obecnie leczenie choroby Alzheimera opiera się na stosowaniu inhibitorów cholinesterazy (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina, galantamina) w leczeniu choroby o lekkim lub umiarkowanym nasileniu oraz memantyny w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu ChA. Memantyna oraz inhibitory ChE stosowane są w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Leczenie choroby Alzheimera opiera się również na leczeniu przeciwdepresyjnym, przeciwpsychotycznym oraz leczeniu pobudzenia i niepokoju psychoruchowego [12], [14].

Memantyna (chlorowoderek memantyny) jest antagonistą receptora kwasu N-metylo D-asparaginowego (NMDA) [29], [70]. Działanie memantyny polega na blokowaniu efektów patologicznie zwiększonego stężenia glutaminianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów [30]. Nadmierna stymulacja glutaminianergicznych receptorów NMDA jest bowiem przyczyną śmierci neuronów w mechanizmie ekscytotoksyczności (toksyczności z nadmiernego pobudzenia), co prowadzi do narastania zmian zwyrodnieniowych w OUN [14].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*; NICE) [34], [35], Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne (ang. *British Association for Psychopharmacology*; BAP) [37], Brytyjskie Towarzystwo Chorych na Alzheimera (ang. *Alzheimer's Society*) [38], Szkołą Międzyuczelnianą Sieć Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; SIGN) [39], Agencją Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*; AHRQ) [42], Kanadyjską organizacją wydającą wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Alberta Health Services*; AHS) [43], Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodziny (ang. *Royal*

Australian College of General Practitioners; RACGP) [45], Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) [48], Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies*; EFNS) [49], Europejską organizację zajmującą się tematyką Alzheimera (ang. *Alzheimer Europe*, AE) [127], Międzynarodową organizację ds. choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's Disease International*, ADI) [128] Stowarzyszenie chorych na Alzheimera (ang. *Alzheimer's Association*; AA) [129], hiszpańską Grupę Rozwoju Wytycznych Praktyki Klinicznej (ang. *Clinical Practice Guideline Development Group*) [143], Amerykańską Akademię Lekarzy Rodziny (ang. *American Academy of Family Physicians*; AAFP) [147], Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (ang. *American Psychiatric Association*; APA) [144], Światową Federację Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*; WFSBP) [146], w ramach kanadyjskiej konferencji dotyczącej diagnozowania i leczenia demencji [145], zalecają stosowanie chlorowodorku memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Na chwilę obecną (stan na: lipiec 2014 roku) nie zidentyfikowano polskich wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu, które zalecałyby stosowanie tego leku.

Do chwili obecnej (stan na: lipiec 2014 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [3].

Chlorowoderek memantyny jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych przez następujące światowe agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC [11], [51], [52], brytyjskie NICE [34], francuskie HAS [61], [62], [63], [132], [133], [134], walijskie AWMSG [59] (stan na: lipiec 2014 rok). Kanadyjska agencja CADTH [7] nie rekomenduje finansowania memantyny ze środków publicznych. Dodatkowo, agencje oceny technologii medycznych: niemieckie IQWiG [126], oraz szwedzkie SBU [60] nie

oceniały do tej pory (stan na: lipiec 2014 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych chlorowodoru memantyny stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

**WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do chlorowodorku memantyny (produkt leczniczy Memabix®, roztwór doustny) stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE) [70].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania chlorowodorku memantyny w formie roztworu doustnego w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Memabix®, chlorowodorek memantyny w formie roztworu doustnego) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA dotyczących chlorowodorku memantyny oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej technologii lekowej (chlorowoderek memantyny, produkt leczniczy Memabix®, roztwór doustny) stanowią pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [70].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Otępienie (ang. *dementia*) określane jest jako 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 [12]. Zazwyczaj otępienie ma charakter przewlekły bądź progresywny [13].

Najczęstszą postacią otępienia jest choroba Alzheimera (ChA, ang. *Alzheimer's Disease, AD*), która stanowi, w zależności od źródła, od 45% do 70% wszystkich przypadków [12], [13]. U podłoża choroby leżą zanik neuronów oraz odkładanie się w mózgu patologicznych złogów białkowych [14].

Wyróżnia się dwie postaci choroby Alzheimera – wczesną (rozpoczynającą się przed 65. rokiem życia) oraz późną (po 65. roku życia). Postać wczesna charakteryzuje się szybszym rozwojem, w którym otępienie i zmiany fizyczne pacjenta osiągają znaczny stopień i prowadzą do jego niepełnosprawności. Postać późna charakteryzuje się wolniejszym, podstępnyim rozwojem o nieco łagodniejszym przebiegu [16]. W chorobie Alzheimera można również wyróżnić postać sporadyczną, która występuje znacznie częściej oraz rzadszą postać rodzinną [12], [16].

Przebieg choroby Alzheimera można podzielić na trzy okresy: otępienie lekkie, otępienie w stopniu umiarkowanym, otępienie głębokie [16]. Wszystkie fazy choroby zostały szczegółowo opisane w dalszej części analizy (tabela 6).

Choroba Alzheimera ma przebieg postępujący i trwa od 8 do 20 lat [12]. Choroba nadal pozostaje nieuleczalna [14].

2.2. KLASYFIKACJA

W rozpoznaniu choroby Alzheimera stosowana jest przede wszystkim Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10). Otepienie w chorobie Alzheimera zostało sklasyfikowane w rozdziale F00 [19], [22]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie powyższej klasyfikacji.

Tabela 1. Klasyfikacja otepienia w chorobie Alzheimera wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [19], [22].

F00 Otepienie w chorobie Alzheimera (G30.-+)
F00.0 Otepienie w chorobie Alzheimera z wczesnym początkiem (G30.0+)
F00.1 Otepienie w chorobie Alzheimera z późnym początkiem (G30.1+)
F00.2 Otepienie atypowe lub mieszane w chorobie Alzheimera (G30.8+)
F00.9 Otepienie w chorobie Alzheimera, nieokreślone (G30.9+)

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA CHOROBY ALZHEIMERA

Patogeneza choroby Alzheimera nie została jednoznacznie ustalona. Większość przypadków choroby Alzheimera charakteryzuje wieloczynnikowy charakter, podczas gdy w jej rozwoju zasadniczą rolę odgrywają zarówno czynniki środowiskowe, jak i podatność genetyczna [12].

Do czynników ryzyka, które wpływają na występowanie choroby Alzheimera zalicza się [12], [13], [21]:

- **wiek**, który jest głównym czynnikiem wpływającym na ryzyko ChA; wiek ujawnienia się i nasilenie objawów otepiennych może częściowo zależeć od stanu krążenia mózgowego; najczęściej choroba Alzheimera rozwija się u osób po 65. roku życia; ryzyko rozwoju ChA osiąga 50% wśród osób po 85. roku życia,
- **poziom wykształcenia** – im dłuższy okres nauki, tym późniejsze wystąpienie objawów klinicznych i często również łagodniejszy przebieg choroby,
- **samotne życie i brak kontaktów towarzyskich i rodzinnych** powodują zwiększenie ryzyka ChA, **występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia** takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie, otyłość, wysoki poziom cholesterolu,
- **traumatyczny uraz mózgu**: umiarkowany uraz mózgu (uraz głowy, w wyniku którego utrata przytomności lub amnezja pourazowa trwają dłużej niż 30 minut) dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera i innych odmian demencji w porównaniu do braku wystąpienia urazu; ciężki uraz mózgu (uraz głowy, w wyniku którego utrata przytomności lub amnezja pourazowa trwają dłużej niż 24 godziny) zwiększa 4,5 raza ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera i innych odmian demencji w porównaniu do braku wystąpienia urazu; grupy, które doświadczają

powtarzających się urazów głowy takie jak: bokserzy, piłkarze, weterani walki, są dużo bardziej narażeni na ryzyko demencji, zaburzeń funkcji poznawczych i chorób neurodegeneracyjnych niż osoby, którzy nigdy nie doświadczyli urazu głowy,

- **występowanie choroby w rodzinie** – osoby, w rodzinie których u rodzica, brata lub siostry zdiagnozowano chorobę Alzheimera, są bardziej narażone na rozwój choroby; osoby, w rodzinie których chorobę Alzheimera zdiagnozowano u więcej niż jednego krewnego w linii pierwszego stopnia są obarczeni jeszcze wyższym ryzykiem wystąpienia choroby,
- **polimorfizm genu *APOE***, kodującego apolipoproteinę E - jest jedynym udokumentowanym genetycznym czynnikiem ryzyka; nosicielstwo allela E4 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ChA, natomiast allel E2 ma działanie ochronne. Pomimo iż nosiciele allela E4 częściej zapadają na ChA niż nosiciele alleli E3 lub E2, to posiadanie allela E4 nie jest jednoznaczne z zachorowaniem na chorobę Alzheimera. Analogicznie nosicielstwo allela E2 nie chroni całkowicie przed rozwojem choroby. Decydującą rolę odgrywa zmienność genu *APOE*.

Ważne jest odróżnienie przypadków uwarunkowanych wieloczynnikowo od postaci jednogennych, które występują rzadko i stanowią jedynie 1,5-2% wszystkich przypadków choroby Alzheimera. Ich przyczynę stanowią mutacje pojedynczych genów. Skutki tych mutacji są na tyle silne, że potrafią wywołać ChA niezależnie od innych czynników środowiskowych i genetycznych. Wyróżniamy trzy jatrogenne postaci choroby Alzheimera spowodowane mutacjami genów: *APP* (kodującego białko prekursorowe A β -amyloidu), *PSEN1* (kodującego presenilinę 1) oraz *PSEN2* (kodującego presenilinę 2) [12].

Zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera są również obarczone osoby cierpiące na zespół Downa (stanowią <1% chorych na ChA). Powodem jest występowanie dodatkowej kopii genu *APP* w przypadku trisomii 21 [12].

Patologiczny proces zachodzący w mózgu w przebiegu choroby Alzheimera prowadzi do odkładania się w nim nieprawidłowych złogów A β -amyloidu (blaszki starcze znajdujące się zewnątrzkomórkowo i w ścianie naczyń mózgowych) oraz nadmiernie ufosforylowanego białka tau (wewnątrzkomórkowe złogi w postaci tzw. zwyrodnienia włóknkowego). Nieprawidłowe komórki prowadzą do śmierci komórek nerwowych, najczęściej w drodze apoptozy, natomiast zanik neuronów wywołuje znaczne niedobory acetylocholiny, a także w mniejszym stopniu innych neuroprzekaźników, takich jak serotonina i noradrenalina [12].

Obecnie uważa się, że nadmiar A β -amyloidu jest najbardziej prawdopodobną przyczyną znanych genetycznych postaci choroby Alzheimera. Jest to związane ze zwiększonym wytwarzaniem (mutacje

genu *APP*, zespół Downa), bądź nieprawidłowym metabolizmem (mutacje genów *PSEN1* i *PSEN2*) białka prekursorowego A β -amyloidu [12].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY CHOROBY ALZHEIMERA

2.4.1. DIAGNOSTYKA

Badania stosowane w diagnostyce choroby Alzheimera można podzielić na badania neuroobrazowe oraz badania genetyczne. Do pierwszej grupy zaliczamy [12]:

- strukturalne badania neuroobrazowe, takie jak TK i MR, które są przydatne we wstępnej ocenie chorego z otępieniem, lecz nie służą do rozpoznawania choroby Alzheimera,
- badania neuroobrazowania czynnościowego (linearne i wolumetryczne metody oceny w TK i MR, fMR, spektroskopia MR, SPECT i PET); oznaczenie biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (stężenie peptydów amyloidu A β 40, A β 42, fosforylowanego i niefosforylowanego białka tau) oraz wykrywanie wariantów polimorficznych genu *APOE* i innych genów obecnie nie są przydatne w rutynowej diagnostyce choroby Alzheimera.

U chorych z otępieniem o wczesnym początku (<65. roku życia), w szczególności w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego, należy rozważyć analizę molekularną genów *APP*, *PSEN1* i *PSEN2* [12].

2.4.2. ROZPOZNIANIE

Podstawą kryteriów służących rozpoznawaniu choroby Alzheimera powinna być przede wszystkim klasyfikacja ICD-10 stosowana w Europie [19], [20], [22], [23], [71]. Otępienie w chorobie Alzheimera zostało przedstawione w rozdziale o oznaczeniu F00 (rozd. 2.2) [19], [22]. Równie ważnym kryterium rozpoznania są kryteria diagnostyczne otępienia typu Alzheimerowskiego według podręcznika diagnostyki i statystyki zaburzeń psychicznych, wydanie IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn.*; DSM-IV) opracowane przez Amerykańskie Stowarzyszenie Psychiatryczne (ang. *American Psychiatric Association*; APA). Kryterium uzupełniające powinny stanowić kryteria opracowane przez Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych, Komunikacji i Udarów oraz Stowarzyszenie Chorych na Chorobę Alzheimera i Choroby Pokrewne (*National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*; NINCDS-ADRDA) [23], [24], [71].

Kryteria rozpoznania otępienia według klasyfikacji ICD-10 [22], [23], [71]:

A. Występowanie:

1. Zaburzeń pamięci, zwłaszcza w zakresie uczenia się nowych informacji.
 2. Zaburzeń innych funkcji poznawczych (pogorszenie wzroku, myślenia, planowania, organizowania oraz ogólnego przetwarzania informacji; istnienie tych zaburzeń udokumentowano w rzetelnym wywiadzie od osób z najbliższego otoczenia chorego i, w miarę możliwości, w wynikach badania neuropsychologicznego lub „ilościowymi metodami oceny procesów poznawczych”).
- B. Zachowana „świadomość otoczenia”, tj. brak przynglenia świadomości (definiowanego jako „zmniejszona jasność rozpoznawania otoczenia, z pomniejszoną zdolnością koncentracji, podtrzymywania i przemieszczania uwagi”), przynajmniej przez czas niezbędny do stwierdzenia zaburzeń funkcji poznawczych; w sytuacji powtarzających się epizodów zaburzeń świadomości rozpoznanie otępienia należy odroczyć.
- C. Zmniejszenie emocjonalnej kontroli lub motywacji, a także zmiany zachowań społecznych objawiających się co najmniej jednym z następujących objawów:
1. Labilność emocjonalna.
 2. Drażliwość.
 3. Apatia.
 4. Prymitywizacja zachowań społecznych.
- D. Występowanie zaburzeń pamięci oraz innych funkcji poznawczych od co najmniej 6 miesięcy. Dodatkowo rozpoznanie wzmaga występowanie innych zaburzeń czynności korowych w postaci afazji, agnozji oraz apraksji.

Kryteria rozpoznania otępienia typu Alzheimerowskiego według klasyfikacji ICD-10 [22], [71]:

A. Spełnione kryteria zespołu otępiennego oraz:

1. Podstępny początek z powolnym pogarszaniem się stanu chorego.
2. Brak objawów klinicznych i inne wyniki badań wykluczające możliwość wystąpienia otępienia jako efektu innych chorób układowych lub chorób mózgu,
3. Brak nagłego, udarowego pojawienia się objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Kryteria diagnostyczne otępienia w chorobie Alzheimera według klasyfikacji DSM-IV [23], [24], [71]:

A. Rozwój licznych deficytów poznawczych przejawiających się jako:

1. Zaburzenia pamięci (osłabiona zdolność do uczenia się nowych albo przypominania poprzednio wyuczonych informacji).
2. Obecność jednego lub więcej z następujących objawów:
 - afazja,
 - apraksja,
 - agnozja,

- zaburzenie działań wykonawczych (planowanie, organizacja, abstrakcja).
- B. Zaburzenia poznawcze, podane w kryteriach A1 i A2, powodują znaczne utrudnienie funkcjonowania społecznego lub zawodowego i wykazują cechy znaczącego pogorszenia w porównaniu z poprzednim poziomem funkcjonowania.
- C. Przebieg charakteryzuje się powolnym początkiem i ciągłym narastaniem zaburzeń poznawczych.
- D. Zaburzenia poznawcze, podane w kryteriach A1 i A2, nie są spowodowane żadną z wymienionych przyczyn:
- inne stany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego, powodujące deficyt pamięci i poznawania (otępienie naczyniopochodne, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, krwiałk, wodogłowie normotensyjne, guz),
 - choroby układowe, o których wiadomo, że są przyczyną otępienia (niedoczynność tarczycy, awitaminoza B12, niedobór kwasu foliowego, niacyny, hiperkalcemia, kiła układu nerwowego, HIV),
 - stany spowodowane substancjami toksycznymi.
- E. Deficyty poznawcze nie występują wyłącznie z zaburzeniami świadomości.

Tabela 2. Kryteria kliniczne rozpoznania choroby Alzheimera według NINCDS-ADRDA [12].

Kryteria kliniczne rozpoznania choroby Alzheimera wg NINCDS-ADRDA
<p style="text-align: center;">Kryteria kliniczne prawdopodobnego rozpoznania choroby Alzheimera</p> <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, <ul style="list-style-type: none"> • ubytki w zakresie ≥ 2 czynności poznawczych, <ul style="list-style-type: none"> • postępujące zaburzenia pamięci i innych czynności poznawczych, <ul style="list-style-type: none"> • 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 style="text-align: center;">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), <ul style="list-style-type: none"> • 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, <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowy obraz mózgu w TK. <p style="text-align: center;">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, <ul style="list-style-type: none"> • napady padaczkowe lub zaburzenia chodu na początku lub we wczesnym okresie choroby.
<p style="text-align: center;">Kryteria kliniczne możliwego rozpoznania choroby Alzheimera</p> <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 choroby Alzheimera.</p> <p>Współistnienie innych chorób mogących powodować otępienie nie wyklucza możliwego rozpoznania choroby Alzheimera, jeżeli nie tłumaczą one zadowalająco występujących u chorego objawów.</p>

Kryteria kliniczne rozpoznania choroby Alzheimera wg NINCDS-ADRDA
Zaleca się stosowanie tego rozpoznania w badaniach naukowych w przypadku stopniowego narastania znacznego ubytku jednej czynności poznawczej niewytlumaczonego zadowalająco innymi przyczynami.
Kryteria kliniczne pewnego rozpoznania choroby Alzheimera
<ul style="list-style-type: none"> spełnione kryteria kliniczne prawdopodobnego rozpoznania choroby Alzheimera i typowe zmiany (blaszki starcze, zwyrodnienie włóknkowe) stwierdzone w badaniu histologicznym wycinków mózgu (uzyskanych przyżyciowo drogą biopsji lub pośmiertnie).

Należy jednak pamiętać, że opierając się jedynie na kryteriach klinicznych można ustalić co najwyżej prawdopodobne rozpoznanie choroby Alzheimera. Aby ustalić pewne rozpoznanie należy wykazać typowe zmiany histopatologiczne w badaniu wycinków mózgu. Zatem przyżyciowe ustalenie pewnego rozpoznania ChA jest zazwyczaj niemożliwe [12].

Pomocne w ustaleniu rozpoznania i przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej są zalecenia i wskazówki Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies*; EFNS) z 2010 roku przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3. Badania diagnostyczne zalecane przez EFNS (2010) w celu rozpoznania choroby Alzheimera* [12].

Badanie	Siła zalecenia A	Siła zalecenia B	Siła zalecenia C	Wskazówka dobrej praktyki klinicznej
Wywiad	wywiad potwierdzony przez osobę dobrze znającą chorego	-	-	kwestionariusze oceny chorego przez osobę dobrze znającą chorego
Ocena kliniczna	ocena funkcjonowania w życiu codziennym	ilościowe badanie neuropsychologiczne w bardzo wczesnym okresie lub w przypadkach wątpliwych	-	badanie neurologiczne i internistyczne (choroby współistniejące)
Ocena psychologiczna	ocena głównych czynności poznawczych, szczególnie zdolności przypominania po odroczeniu	w bardziej zaawansowanym okresie istotniejsza jest ocena przypominania z podpowiedzią	-	-
Ocena psychiatryczna	ocena objawów behawioralnych i psychicznych	-	należy wykluczyć współistniejące choroby jako przyczynę tych objawów	należy uwzględnić obserwacje osoby dobrze znającej chorego
Badania pomocnicze	DaTSCAN – różnicowanie choroby Alzheimera i otępienia z ciałami Lewy'ego	TK i MR – wykluczenie innych (możliwych do wyleczenia) przyczyn; wielopłaszczyznowe TK i MR w płaszczyźnie czołowej – ocena zaniku hipokampa w celu potwierdzenia choroby Alzheimera; FDG-PET i badanie perfuzji SPECT w przypadkach wątpliwych; EEG w razie podejrzenia	-	morfologia krwi obwodowej z obrazem odsetkowym; witamina B ₁₂ , kwas foliowy, TSH, wapń, glukoza, wskaźniki czynności wątroby i nerek w surowicy; testy serologiczne w kierunku boreliozy, kiły i zakażenia HIV; powtarzane badanie MR w celu udokumentowania

Badanie	Siła zalecenia A	Siła zalecenia B	Siła zalecenia C	Wskazówka dobrej praktyki klinicznej
		choroby Creutzfeldta i Jacoba lub przemijającej niepamięci - padaczkowej		postępu choroby; EEG w przypadkach nietypowych
Badania PMR	-	oznaczenie białka tau (całkowitego i ufosforylowanego) oraz Aβ42 – w celu potwierdzenia choroby Alzheimera; oznaczenia białka 14-3-3 lub całkowitego białka tau – w celu wykluczenia choroby Creutzfeldta i Jacoba u chorych z szybko postępującym otępieniem	-	rutynowa analiza PMR w przypadkach wątpliwych
Badania genetyczne	-	-	-	poszukiwanie mutacji odpowiedzialnych za chorobę w przypadkach rodzinnych; nie zaleca się rutynowego oznaczania polimorfizmów genu <i>APOE</i>
<p>*zalecenia sformułowano na podstawie danych naukowych (im bardziej wiarygodne dane, tym silniejsze zalecenia; kategoria A oznacza największą siłę zaleceń). W przypadku gdy nie było dostatecznie wiarygodnych danych naukowych, sformułowano wskazówki dobrej praktyki klinicznej na podstawie uzgodnionego stanowiska ekspertów. DaTSCAN – obrazowanie transportera dopaminy za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów, FDG-PET – badanie PET z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy, PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy</p>				

Rozpoznanie różnicowe powinno polegać na wykluczeniu (tabela 4) [12]:

- otępienia naczyniopochodnego i mieszanego,
- otępienia z ciałami Lewy’ego,
- otępienia czołowo-skroniowego,
- zespołu Hakima,
- choroby Creutzfeldta i Jacoba – przydatne jest oznaczenie stężenia białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym,
- potencjalnie wyleczalnych przyczyn otępienia, takich jak: niedobór witaminy B₁₂, niedoczynności tarczycy,
- depresji.

Tabela 4. Rozpoznanie różnicowe przyczyn otępienia [12].

Analizowany parametr	Choroba Alzheimera	Zwyrodnienie czołowo-skroniowe	Otępienie z ciałami Lewy'ego	Otępienie naczyniopochodne
Stany towarzyszące	objawy miażdżycy nie zajmują dominującego miejsca w wywiadzie	stan internistyczny – bez odchyłeń	zespół parkinsonowski później niż objawy otępienia	nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, udar mózgu
Badanie neurologiczne (inne objawy poza otępieniem)	bez odchyłeń w okresie początkowym	bez odchyłeń, stosunkowo wcześnie mogą się pojawić zaburzenia czynności zwieraczy i odruchy prymitywne	zespół parkinsonowski	cechy połowiczego zespołu piramidowego, wczesne zaburzenia czynności zwieraczy, zespół rzekomoopuszkowy; >7 punktów w skali Hachinskiego
Badanie neuropsychologiczne	typowe objawy wynikające z uszkodzenia hipokampa i struktur okołohipokampowych – zaburzenia pamięci, myślenia, rozumienia pojęć	dominują zaburzenia poznawcze i zachowania typowe dla zespołu czołowego lub postępująca afazja	zaburzenia poznawcze o zmieniającym się nasileniu, bogata symptomatologia psychiczna, omamy wzrokowe, urojenia	zaburzenia poznawcze zależą od lokalizacji zmian naczyniopochodnych
Badanie neuroobrazowe	zanik hipokampa i płata skroniowego, zmniejszenie przepływu krwi (SPECT) i metabolizmu glukozy (PET) w okolicy ciemieniowo-skroniowej	w badaniach czynnościowych i strukturalnych zanik płatów czołowych i przednich części płatów skroniowych	w badaniach czynnościowych uszkodzenie kory potylicznej	uszkodzenie wielogniskowe lub dominujące istoty białej rozlane albo zawał w okolicy strategicznej (układ limbiczny, wzgórze)
Inne	-	-	typowe zaburzenia fazy REM snu	-

2.4.3. OBJAWY

W chorobie Alzheimera obserwuje się zaburzenie funkcji poznawczych takich jak: pamięć, rozumienie, liczenie, uczenie się, myślenie, orientacja, funkcje językowe oraz zdolność do dokonywania racjonalnych wyborów, porównań i oceny. Zaburzeniu funkcji poznawczych towarzyszą również objawy psychiatryczne i zaburzenia zachowania [17]. W tabeli 5 przedstawiono częstość powyższych objawów w przebiegu choroby Alzheimera.

Tabela 5. Częstość występowania objawów psychiatrycznych i zaburzeń zachowania u chorych na chorobę Alzheimera [17].

Objaw	Częstość występowania [%]
Depresja	0-86
Zaburzenia lękowe	0-50
Urojenia	10-73
Halucynacje	21-41
Pobudzenie	10-90
Nieprawidłowe zachowania ruchowe tzw. wędrowanie, czyli stereotypowe bezcelowe chodzenie	0-50
Agresja słowna	11-51
Agresja fizyczna	0-46
Opór lub brak współpracy	27-65
Zmiany osobowości (wycofanie, abulia, apatia)	21-88

Opis objawów klinicznych i przebieg choroby szczegółowo przedstawia Skala Ogólnej Deorientacji (ang. *Global Deterioration Scale; GDS*). Jest ona powszechnie używana do określania stopnia zaawansowania choroby Alzheimera. Powyższą skalę przedstawiono w tabeli numer 6.

Tabela 6. Skala Ogólnej Deterioracji (GDS) [12].

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.

Stopień zaawansowania	Opis
	Wybieranie 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 je 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 zwieracze). 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 osoby ze swojego otoczenia od nieznanomych. Pojawiają się zmiany osobowości i zaburzenia emocjonalne; są one dość znamienne i obejmują: - zachowania wynikające 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 poznawcze (ciężkie otępienie)	Utrata wszystkich zdolności werbalnych. Początkowo pacjent potrafi jeszcze wypowiedzieć kilka słów lub proste zdania, ale tylko o przybliżonym znaczeniu; później wydaje tylko pojedyncze dźwięki. Zupełne nietrzymanie moczu. Wymaga pomocy w myciu i karmieniu. Utrata zdolności ruchowych (pacjent m.in. przestaje chodzić). Głębokie zaburzenie czynności wykonawczych. Objawy neurologiczne świadczące o uogólnionym uszkodzeniu kory mózgowej.

Stopień nasilenia choroby Alzheimera w praktyce klinicznej często oceniany jest przy zastosowaniu krótkiej skali oceny stanu psychicznego (MMSE) w zakresie od 0 do 30 punktów [34]:

- łagodna postać – 21-26 punktów,
- umiarkowane nasilenie – 10-20 punktów,
- umiarkowanie ciężka postać – 10-14 punktów,
- ciężkie nasilenie – poniżej 10 punktów.

2.5. ROKOWANIE

Postęp choroby Alzheimera, tj. pogarszanie się czynności poznawczych jest nieuchronny [12]. Zmiany w mózgu prowadzą do osłabienia zdolności do wykonywania podstawowych czynności takich jak chodzenie czy połykanie. Choroba Alzheimera prowadzi ostatecznie do zgonu [21]. Niemniej jednak stała stymulacja intelektualna, różnorodność bodźców umysłowych i emocjonalnych, aktywność

społeczna i fizyczna sprzyjają spowolnieniu postępu zaburzeń czynności poznawczych. Korzystne efekty przynosi również odpowiednia dieta (np. dieta śródziemnomorska) [12].

Średni czas przeżycia z chorobą Alzheimera wynosi 7,1 lat (95% CI 6,7-7,5 lat) [13]. Według informacji dostępnych w raporcie *Alzheimer's Association* osoby powyżej 65. roku życia (włącznie) przeżywają średnio od 4 do 8 lat od momentu rozpoznania choroby. Jednak zdarzają się przypadki chorych, którzy z chorobą Alzheimera żyją nawet 20 lat [21].

2.6. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY ALZHEIMERA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY ALZHEIMERA W POLSCE

Otępienie rzadko występuje u dorosłych w młodym i średnim wieku. Częstość występowania rośnie jednak stopniowo po 50. roku życia. W grupie osób w wieku 60-65 lat wynosi ~1%, >85 lat – 10-35%. W Polsce różne postaci otępienia dotyczą ~ 0,5 miliona osób [12], a około połowę z nich (200-250 tysięcy) stanowią chorzy na chorobę Alzheimera [12], [17]. Dokładne oszacowanie jest trudne ze względu na problemy ze zdefiniowaniem zaburzeń i ich wykrywaniem w populacji, dokładnością diagnostyczną, podstępny początek mający wpływ na obserwację powiązań czynników ryzyka [20].

Zapadalność na chorobę Alzheimera wynosi odpowiednio 3/1000 pacjentolat w grupie wiekowej 65-69 lat i 40/1000 pacjentolat w grupie wiekowej 85-89 lat. Częstość występowania ChA wśród osób w wieku 65-69 lat podwaja się co ~5 lat życia. Natomiast po osiągnięciu 85 lat, odsetek chorych na ChA zmniejsza się na rzecz otępienia naczyniopochodnego [12].

W publikacji „Epidemiologia zaburzeń otępiennych w Polsce – przegląd badań” [20] Autorzy dokonali przeglądu literatury dotyczącej badań epidemiologicznych opublikowanych pomiędzy 1990 a 2006 rokiem odnoszących się m.in. do częstości występowania choroby Alzheimera w populacji polskiej. Wyniki przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących choroby Alzheimera w Polsce [20].

Miejsce	Wielkość badanej populacji	Zakres wieku (lata)	Częstość występowania choroby Alzheimera (M – mężczyźni, K – kobiety)
Obszar w okolicy Gdańska: Pruszcz Gdański, Trąbki, Wielkie i Pszczółki	1 000	>60	M: 1,1% K: 4,0% ogółem: 3%
Warszawa (Mokotów)	1 000	65-84	M: 1,4% K: 2,9% ogółem: 2,3%
Świebodzin	7 417 <65 lat: n=4999 ≥65 lat: n=2418	≥45	W grupie wiekowej ≥45 lat M: 0,54% K: 2,0% ogółem: 1,4% W grupie wiekowej ≥65 lat: M: 1,21% K: 4,3% ogółem: 3,16%
Stęszew	3 741 <65 lat: n=2323 ≥65 lat: n=1418	≥45	<u>Z prawdopodobnym i możliwym rozpoznaniem choroby Alzheimera:</u> W grupie wiekowej ≥45 lat M: 3,6% K: 4,0% ogółem: 3,8% W grupie wiekowej ≥65 lat: M: 9,3% K: 9,6% ogółem: 9,5% <u>Tylko prawdopodobne rozpoznanie choroby Alzheimera:</u> W grupie wiekowej ≥45 lat M: 2,3% K: 2,4% ogółem: 2,4% W grupie wiekowej ≥65 lat M: 5,6% K: 5,8% ogółem: 5,7% <u>Ciężkie przypadki choroby Alzheimera:</u> W grupie wiekowej ≥45 lat ogółem: 1,0% W grupie wiekowej ≥65 lat ogółem: 2,5%

W zakresie polskich danych epidemiologicznych odnaleziono również analizę „Obciążenie osób sprawujących opiekę nad osobami z chorobą Alzheimera. Wyniki wstępne.” [17]. Celem pracy była ocena poziomu obciążenia oraz czynników je determinujących u opiekunów sprawujących opiekę nad osobą z chorobą Alzheimera. Badanie zostało przeprowadzone w okresie od stycznia 2008 roku do lutego 2009 roku i objęto nim 35 osób z chorobą Alzheimera i ich opiekunów w środowisku domowym na terenie miasta i gminy Brzeg. Obciążenie badano za pomocą polskiej wersji Skali Obciążenia Opiekuna (ang. *Caregiver Burden Scale*; CBS). Stan funkcjonalny i stopień zaawansowania choroby Alzheimera zbadano za pomocą Skali Oceny Złożonych Czynności Życia Codziennego (ang. *Instrumental Activities of Daily Living scale*; IADL) oraz Skali Ogólnej Deterioracji (GDS). W badaniu uwzględniono również czynniki społeczno-demograficzne chorych i ich opiekunów [17]. Z punktu

widzenia niniejszej analizy istotne są wyniki w grupie osób chorych na Alzheimera, które przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Stan demograficzny i kliniczny pacjentów z chorobą Alzheimera w badaniu [17].

Charakterystyka	N	%
Płeć		
Mężczyzna	5	14
Kobieta	30	86
Nasilenie choroby Alzheimera		
Bez zaburzeń poznawczych	-	-
Bardzo łagodne	-	-
Łagodne	3	9
Umiarkowane	5	14
Średnio głębokie	12	35
Głębokie	11	31
Bardzo głębokie	4	11

W grupie osób chorych większość stanowiły kobiety (86%). Średnia wieku badanych wynosiła 73,0 lata. Najmłodszy chory miał 61 lat, a najstarszy 87 lat. Najliczniejszą grupę (21 osób) stanowiły osoby w wieku od 70 do 79 lat (60%). U większości chorych (66%) stwierdzono średnio głębokie lub głębokie nasilenie zmian otępiennych [17].

Według badania przeprowadzonego w 2000 roku wśród grupy 131 pacjentów z chorobą Alzheimera zrzeszonych w Stowarzyszeniach Pomocy Osobom z chorobą Alzheimera w Polsce zaobserwowano większą częstość występowania tego schorzenia w grupie kobiet (69%). Populacja po 65. roku życia charakteryzowała się większą częstością występowania ChA – 97 osób, w porównaniu z populacją do 65. roku życia, w której choroba ta występowała u 36 pacjentów. Wyniki badania wykazały obserwowalny wzrost częstości zachorowania na chorobę Alzheimera w przedziałach wiekowych co 5 lat. Największa liczba zachorowań notowana była między 64. a 74. rokiem życia [139].

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY ALZHEIMERA NA ŚWIECIE

Otępienie, w tym choroba Alzheimera, stanowią obecnie jedno z największych globalnych wyzwań w dziedzinie zdrowia publicznego. Obecnie na świecie żyje około 35 milionów osób dotkniętych tą chorobą, a szacuje się, że ich liczba podwoi się do 2030 roku, a do 2050 roku wzrośnie ponad trzykrotnie, osiągając liczbę 115 milionów osób [25].

Częstość występowania demencji rośnie wykładniczo wraz z wiekiem, podwajając się: co 5,5 lat życia w Ameryce Północnej, Ameryce Łacińskiej oraz Azji i Pacyfiku; co 5,6 lat życia w Azji Wschodniej; co 6,3 lat życia w Europie Zachodniej i Azji Południowej i co 6,7 lat życia w Azji Południowo-Wschodniej i

Australii [18]. Łączna liczba przypadków demencji każdego roku na całym świecie wynosi 7,7 miliona, co oznacza jeden nowy przypadek choroby co 4 sekundy [26].

Dziewięć krajów o największej liczbie osób cierpiących na demencję w 2010 roku to: Chiny (5,4 mln), USA (3,9 mln), Indie (3,7 mln), Japonia (2,5 mln), Niemcy (1,5 mln), Rosja (1,2 mln), Francja (1,1 mln), Włochy (1,1 mln) i Brazylia (1 mln) [18].

Szacowana liczba przypadków demencji w Wielkiej Brytanii, Walii i Północnej Irlandii wynosi 800 000. W tym ponad 17 000 stanowią osoby poniżej 65. roku życia, a około 11 000 to mniejszości etniczne i osoby rasy czarnej [27].

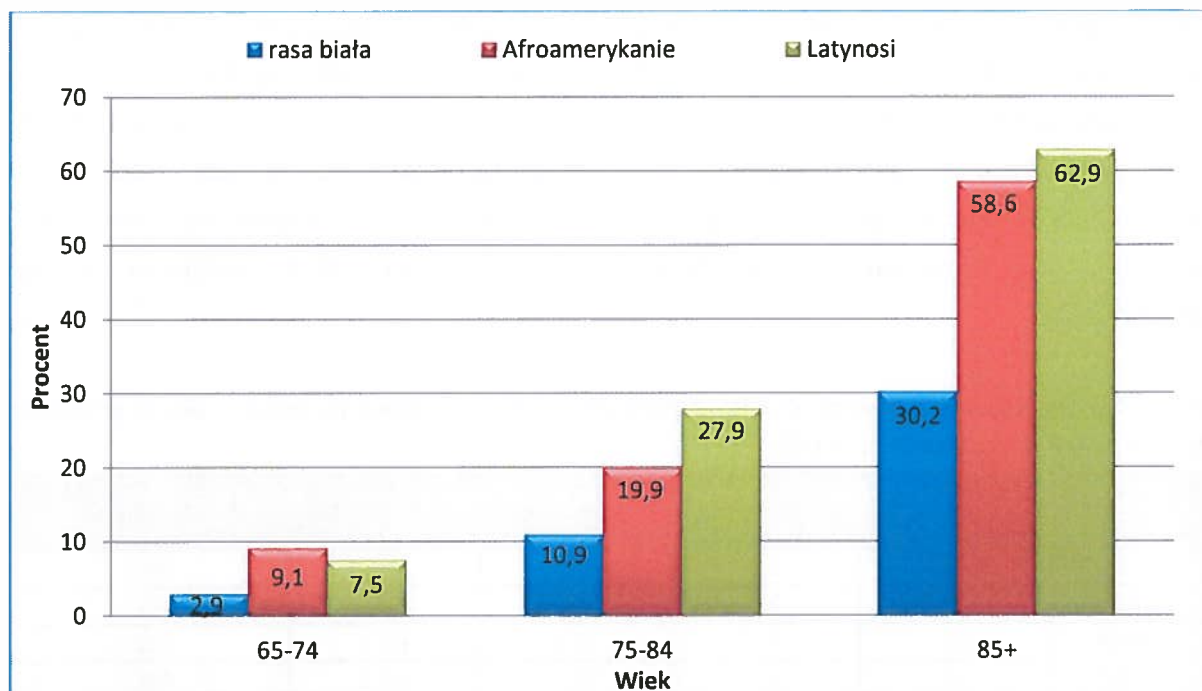
W Szwecji na chorobę Alzheimera cierpi około 70 000 osób, co stanowi 40-60% wszystkich przypadków demencji. Szacuje się, że liczba nowych przypadków wynosi około 7 500 rocznie [28]. Szacuje się, że obecnie na chorobę Alzheimera cierpi około 5,2 miliona Amerykanów w różnym wieku (dane z 2013 roku). Pięć milionów chorych to osoby powyżej 65. roku życia, natomiast pozostałe 200 000 to chorzy poniżej 65. roku życia, które znajdują się w początkowej fazie choroby [21].

Tabela 9. Częstość występowania choroby Alzheimera w populacji Stanów Zjednoczonych z podziałem na grupy wiekowe [21].

Wiek [w latach]	Częstość występowania [%]
65	4
65-74	13
75-84	44
Powyżej 85	38

Na chorobę Alzheimera i inne odmiany demencji cierpi więcej kobiet niż mężczyzn. Prawie dwie trzecie Amerykanów z ChA to kobiety. Spośród 5 milionów chorych powyżej 65. roku życia w USA, 3,2 miliona to kobiety, podczas gdy 1,8 miliona osób stanowią mężczyźni. Według szacunkowych danych na chorobę Alzheimera i inne odmiany demencji cierpi 16% kobiet w wieku 71 lat i starszych, w porównaniu do 11% mężczyzn [21].

Afroamerykanie i Latynosi są proporcjonalnie częściej narażeni na chorobę Alzheimera i inne odmiany demencji niż osoby starsze rasy białej. Dane wskazują, że w Stanach Zjednoczonych, Afroamerykanie prawdopodobnie około dwukrotnie częściej, a Latynosi półtora raza częściej cierpią na chorobę Alzheimera i inne postaci demencji niż osoby starsze rasy białej. [21]. Wykres 1 przedstawia szacunkową częstość występowania choroby Alzheimera i innych postaci demencji z podziałem na rasę i grupy wiekowe.



Wykres 1. Częstość występowania choroby Alzheimera i innych postaci demencji wśród populacji USA powyżej 65. roku życia [21].

Badania beneficjentów *Medicare* (programu ubezpieczeń społecznych) wykazały, że choroba Alzheimera i inne postaci demencji zostały zdiagnozowane u 8,2% osób rasy białej, 11,3% Afroamerykanów i 12,3% Latynosów [21].

Szacunkowa roczna zapadalność na chorobę Alzheimera w Stanach Zjednoczonych zwiększa się dramatycznie wraz z wiekiem, od około 53 nowych przypadków/1000 osób w wieku 65-74 lat do około 170 nowych przypadków/1000 osób w wieku 75-84 lat i 231 nowych przypadków/1000 osób w wieku 85 lat i starszych. Z powodu rosnącej liczby ludności w wieku powyżej 65 lat (włącznie) w Stanach Zjednoczonych szacuje się, że roczna liczba nowych przypadków choroby Alzheimera i pozostałych postaci demencji podwoi się do 2050 roku [21]. Tabela 10 przedstawia prognozowaną liczbę nowych przypadków choroby Alzheimera w Stanach Zjednoczonych.

Tabela 10. Liczba nowych przypadków oraz prognozowana liczba nowych przypadków choroby Alzheimera w Stanach Zjednoczonych w latach 2000-2050 [21].

Rok	Liczba nowych przypadków ChA
2000	411 000
2010	454 000
2030	615 000
2050	959 000

Liczba zgonów z powodu choroby Alzheimera jest trudna do oszacowania. Według danych Narodowego Ośrodka ds. Statystyk Zdrowotnych przy Ośrodku ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. *National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention*; NCHS-CDC) w 2010 roku w Stanach Zjednoczonych z powodu ChA zmarło 83 494 osób (2010 rok jest ostatnim, dla którego dostępne są ostateczne dane) [21]. W tabeli 11 przedstawiono śmiertelność z powodu choroby Alzheimera w Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2010 z podziałem na grupy wiekowe.

Tabela 11. Śmiertelność z powodu choroby Alzheimera (G30) z podziałem na grupy wiekowe w Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2010 [15].

Rok	Współczynnik zgonów/100 000 w poszczególnych grupach wiekowych (lata)				
	45-54	55-64	65-74	75-84	85 i więcej
2010	0,3	2,1	19,8	184,5	987,1
2009	0,2	2,0	19,4	179,1	945,3
2008	0,2	2,2	21,1	192,5	1002,2
2007	0,2	2,2	20,2	175,8	928,7
2006	0,2	2,1	19,9	175,0	923,4
2005	0,2	2,1	20,2	177,0	935,5
2004	0,2	1,8	19,5	168,5	875,3
2003	0,2	2,0	20,7	164,1	846,8
2002	0,1	1,9	19,6	157,7	790,9
2001	0,2	2,1	18,6	147,2	725,4
2000	0,2	2,0	18,7	139,6	667,7
1999	0,2	1,9	17,4	129,5	601,3

2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA CHOROBY ALZHEIMERA

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 [13].

W leczeniu choroby Alzheimera nie istnieje leczenie przyczynowe, stosuje się jedynie leczenie objawowe skoncentrowane na próbach skompensowania typowych dla choroby zmian neuroprzekaźnikowych. Postępowanie nefarmakologiczne opiera się na trenowaniu pamięci w początkowym okresie choroby, później na treningu codziennego funkcjonowania. Bardzo ważny element stanowią działania edukacyjne i wsparcie dla opiekuna chorego [12], [14]. Eksperti wskazują bowiem tą grupę jako szczególnie narażoną na depresję i inne schorzenia [13].

Leczenie stosowane w chorobie Alzheimera można podzielić na [12]:

1. 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.

2. Leczenie przeciwdepresyjne

- 1) Wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, takie jak: citalopram, sertralina, wenlafaksyna.
- 2) Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (leczenie drugiego wyboru).

3. Leczenie przeciwpsychotyczne

W leczeniu przeciwpsychotycznym stosuje się neuroleptyki. Zalecane jest zachowanie ostrożności ze względu na możliwość wystąpienia zespołu parkinsonowskiego w czasie leczenia klasycznymi neuroleptykami. Możliwe jest wystąpienie takich powikłań jak udar mózgu i cukrzyca w przypadku stosowania neuroleptyków atypowych. Przed wdrożeniem leczenia neuroleptykami należy wykluczyć współistniejący parkinsonizm ze względu na nadwrażliwość na neuroleptyki w otępieniu z ciałami Lewy'ego i otępieniu w chorobie Parkinsona.

4. Leczenie pobudzenia i niepokoju psychoruchowego

Leki stosowane w leczeniu pobudzenia i niepokoju psychoruchowego to: trazodon, rysperydon, oksazepam. W ciężkich przypadkach stosuje się kwas walproinowy.

Memantyna oraz inhibitory ChE stosowane są zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu. Wyniki badań krótkoterminowych wskazują, że dołączenie memantyny do uprzednio stosowanego leczenia inhibitorem ChE korzystnie wpływało na zdolności poznawcze, sprawność komunikacyjną i codzienną samodzielność chorych oraz redukowało nasilenie zaburzeń zachowania w umiarkowanym i głębokim stadium choroby Alzheimera. Dane z badań długoterminowych pozwalają przypuszczać, że istnieje możliwość korzystnej modyfikacji naturalnego przebiegu choroby z zastosowaniem terapii skojarzonej w aspekcie spowolnienia tempa progresji czysto objawowej, jak i odroczenia konieczności umieszczenia chorego w ośrodku opieki. Ponadto, w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE, leczenie skojarzone może zmniejszyć poczucie obciążenia opieką. Dodatkowo, jednoznacznie wykazano, że leczenie skojarzone jest postępowaniem całkowicie bezpiecznym, często poprawiającym nawet tolerancję monoterapii inhibitorem ChE [14].

Osoby chore na Alzheimera wymagają stałego monitorowania stanu zdrowia co najmniej raz na rok. Chorzy, którzy we wczesnym okresie choroby prowadzą pojazdy mechaniczne powinni być monitorowani raz na 6 miesięcy. Ze względu na brak przepisów prawa w Polsce, które umożliwiłyby cofnięcie decyzji o wydaniu prawa jazdy osobie, u której rozpoznano otępienie, niezmiernie ważna jest odpowiedzialna opinia lekarza [12].

Do głównych przeciwwskazań do stosowania inhibitorów ChE w leczeniu choroby Alzheimera można zaliczyć [138]:

- zespół chorego węzła zatokowego,
- zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i zatokowo-predsionkowego, zwłaszcza ze skłonnością do bradykardii,
- stany spastyczne dróg oskrzelowych, astma,
- czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy,
- jednoczesne przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- jednoczesne stosowanie leków hamujących cytochrom P450 (z wyjątkiem rywastygminy),
- jednoczesne leczenie agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego,
- niedrożność i stany zagrożenia niedrożnością jelit,
- nasilone zaburzenia w oddawaniu moczu,
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby,
- padaczka z częstymi napadami.

Chlorowodorek memantyny jest na ogół dobrze tolerowany. Do potencjalnie występujących działań niepożądanych najczęściej należą: halucynacje, dezorientacja, bóle i zawroty głowy oraz znużenie [138].

Memantyna (chlorowodorek memantyny) jest antagonistą receptora kwasu N-metylo D-asparginowego (NMDA) o okresie półtrwania >60 godzin [29]. Eliminacja memantyny jest procesem jednowykładniczym, a końcowy $t_{1/2}$ wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) wynosi 170 ml/min/1,73 m². Klirens nerkowy jest po części efektem wydalania kanalikowego [70]. Działanie memantyny polega na blokowaniu efektów patologicznie zwiększonego stężenia glutaminianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów [30]. Nadmierna stymulacja glutaminianergicznych receptorów NMDA jest bowiem przyczyną śmierci neuronów w mechanizmie ekscytotoksyczności (toksyczności z nadmiernego pobudzenia), co prowadzi do narastania zmian zwyrodnieniowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [14].

Galantamina to wybiórczy i odwracalny inhibitor cholinesterazy, konkurujący o miejsca wiązania z acetylocholiną. Galantamina zwiększa pobudzenie układu cholinergicznego, prowadząc do zahamowania rozkładu acetylocholinoi oraz moduluje czynność receptorów nikotynowych [66].

Donepezyl (chlorowodorek donepezylu) jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż

butyrylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym. Donepezyl osiąga swoje maksymalne stężenie w osoczu po około 3-4 godzinach. Pokarm nie wpływa na jego wchłanianie, $t_{1/2}$ wynosi około 70 godzin. Stan równowagi osiągnąć jest około 3 tygodniach po rozpoczęciu leczenia. Donepezyl łączy się w około 95% z białkami osocza. Metabolizowany jest m.in. przez układ cytochromu P-450, zwłaszcza CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP2D6. Wydalany jest w 57% z moczem zarówno w postaci niezmienionej, jak i w postaci metabolitów, a 14,5% dawki leku wydalane jest z kałem [74].

Rywastygmina należy do grupy leków karbaminianów. Jest to inhibitor acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy, wykazujący silne działanie na enzym AChE w ośrodkowym układzie nerwowym. Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. Hamując rozkład acetylocholiny uwalnianej przez neurony, zwiększa przewodność cholinergiczną [67]. Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg. Wydalana jest głównie drogą eliminacji wraz z moczem. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem C_{14} , wydalanie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin [99].

Korzystne działanie chlorowodorku donepezylu, rywastygminy, galantaminy oraz chlorowodorku memantyny przejawia się w poprawie lub stabilizacji funkcji poznawczych i codziennej aktywności życiowej pacjentów z chorobą Alzheimera. Mogą one również zmniejszać współistniejące zaburzenia zachowania, takie jak agresja czy pobudzenie [138].

Leczenie choroby Alzheimera należy rozpoczynać jak najwcześniej, ponieważ zwiększa to szanse chorego na jak najdłuższe utrzymanie samodzielności. Wybór leku jest sprawą indywidualną i zależy od takich czynników jak: ogólny stan zdrowia pacjenta, profil najczęstszych dla danego preparatu objawów ubocznych, sytuacja życiowa chorego (mieszka sam czy z rodziną), co ma związek z częstością dawkowania [138].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w

podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (stan na: lipiec 2014 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[31]	Polska	Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie (PTA)	-	Nie zidentyfikowano.
[32]		Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP)	-	Nie zidentyfikowano.
[33]		Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	-	Nie zidentyfikowano.
[34]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2011 (aktualizacja 2014)	Wytyczne zalecają stosowanie trzech inhibitorów acetylocholinesteraz (AChE) tj. donepezylu, galantaminy, rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. Rekomendacje zawierają również zalecenia dotyczące stosowania memantyny w leczeniu ChA o umiarkowanym (w przypadku nietolerancji lub występujących przeciwwskazań do podania inhibitorów AChE) lub ciężkim stopniu nasilenia. Wytyczne nie rekomendują terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE, ponieważ nie ma dowodów na jej większą skuteczność w porównaniu do monoterapii.
[35]			2006 (aktualizacja 2012)	
[36]	Wielka Brytania	National Institute for Health and Research (NIHR)	-	Nie zidentyfikowano.
[37]	Wielka Brytania	British Association for Psychopharmacology (BAP)	2010	Odnalezione na stronach stowarzyszenia wytyczne praktyki klinicznej informują o metodach farmakologicznych stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera. Obecnie wyróżnia się dwie grupy leków: inhibitory cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) oraz inhibitor NMDA (memantyna). Pierwsza grupa leków rekomendowana jest w przypadku lekkiego lub umiarkowanego nasilenia 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.
[38]	Wielka Brytania	Alzheimer's Society (AS)	2012	Na stronach towarzystwa odnaleziono informacje opierające się głównie na wytycznych NICE z roku 2011 [34] zalecających: donepezyl, galantaminę, rywastygminę w leczeniu choroby o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia oraz memantynę w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia choroby Alzheimera.
[39]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2006	W zidentyfikowanych wytycznych odnaleziono informacje zalecające stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy oraz memantyny w leczeniu różnych form nasilenia choroby Alzheimera. Donepezyl według odnalezionych wytycznych rekomendowany jest w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. Wytyczne informują również, że istnieją dowody potwierdzające możliwość stosowania donepezylu w leczeniu pacjentów z cięższymi postaciami choroby Alzheimera. Galantamina zalecana jest u pacjentów o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[40]		Alzheimer Scotland – Action on Dementia	-	choroby. Te same wytyczne rekomendują podanie rywastygminy w leczeniu ChA o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. Dodatkowo Autorzy podkreślają, że istnieją dowody na skuteczność rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanie ciężkim stopniu nasileniu. Wytyczne również przedstawiają informacje dotyczące memantyny, której skuteczność była badana u osób z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia. Jednakże obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby móc zalecać stosowanie memantyny w leczeniu osób z demencją. Dodatkowo wytyczne odnoszą się do możliwości stosowania sztafii w leczeniu pobudzenia u pacjentów w przebiegu ChA. Wytyczne również poruszają kwestie farmakologicznego leczenia ChA z wykorzystaniem leków przeciwpysychotycznych oraz antydepresantów. W leczeniu depresji w przebiegu choroby Alzheimera zalecane jest stosowanie trazodonu. Wytyczne wspominają również o możliwościach wykorzystania mitorzębu japońskiego (Ginkgo biloba), jednak brak wystarczających dowodów potwierdzających jego skuteczność.
[143]	Hiszpania	Development Group of the Clinical Practice Guideline	2011	Nie zidentyfikowano. Wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) w terapii choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Donepezyl lub galantamina mogą być również stosowane u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera. Memantyna zalecana jest w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wytyczne zalecają również dołączenie memantyny do donepezylu podawanego w stałej dawce u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera, natomiast terapia skojarzona nie jest rekomendowana w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.
[129]		Alzheimer's Association (AA)	-	Na stronie internetowej stowarzyszenia odnaleziono informacje dotyczące istniejących metod farmakologicznego leczenia. Do leków stosowanych w leczeniu ChA o lekkim lub umiarkowanym nasileniu zalecane są inhibitory cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina), oprócz tego istnieje również takryna, jednak nie jest ona obecnie stosowana, ze względu na liczne działania niepożądane. W leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu rekomendowana jest tylko memantyna. Dodatkowo wytyczne poruszają kwestie stosowania witaminy E w leczeniu zaburzeń poznawczych w przebiegu ChA.
[41]	Stany Zjednoczone	American Academy of Neurology (AAN)	2001	Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) u pacjentów o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera. Zalecenia nie poruszają kwestii stosowania memantyny w leczeniu ChA. Wytyczne dodatkowo wspominają o możliwości stosowania witaminy E w celu spowolnienia progresji ChA. Rekomendacje poruszają również kwestie stosowania leków przeciwpysychotycznych i antydepresantów w terapii ChA.
[144]		American Psychiatric Association (APA)	2007	Wytyczne rekomendują stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, mogą być 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.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[147]		American Academy of Family Physicians (AAFP)	2011	Wytyczne rekomendują stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, ale wskazują na ich umiarkowaną skuteczność oraz na występowanie działań niepożądanych w trakcie terapii. Leczenie skojarzone z zastosowaniem inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny winno być rozważone u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
[42]		Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2011	Zidentyfikowane rekomendacje opierają się na zaleceniach NICE z 2011 roku [34]. Niniejsze wytyczne zalecają stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy w leczeniu choroby o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, natomiast memantyna rekomendowana jest w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia choroby Alzheimera.
[43]		Alberta Health Services (AHS)	2000 (aktualizacja 2009)	Wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Wytyczne AHS rekomendują stosowanie antagonisty receptora NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy) - memantyny w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wytyczne nie zalecają stosowania memantyny w łagodnym stadium choroby. Rekomendacje poruszają 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.
[44]	Kanada	Toward Optimized Practice (TOP)	2009	W wytycznych odnaleziono informacje zalecające stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy 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. Rekomendacje informują również o tym, że memantyna jest skuteczniejsza od placebo, lecz nie hamuje progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym stadium choroby. Memantyna zalecana jest do stosowania w monoterapii lub terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
[145]		Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia	2012	Wytyczne rekomendują stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) w leczeniu choroby Alzheimera o nasileniu od łagodnego do ciężkiego. Nie stwierdzono większej skuteczności terapii skojarzonej inhibitora cholinesteraz z memantyną w porównaniu do monoterapii. Wytyczne nie zalecają również stosowania inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny w terapii I linii objawów neuropsychiatrycznych.
[45]	Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	2012	Zidentyfikowano zalecenia, które rekomendują stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) w przypadku lekkiego lub umiarkowanego nasilenia choroby, a w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia choroby Alzheimera zalecają podanie inhibitora NMDA (memantyny).
[46]		National Health and Medical Research Council (NHMRC)	-	Nie zidentyfikowano.
[47]	Belgia	Belgian Federal Health	-	Nie zidentyfikowano.

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[48]		Care Knowledge Centre (KCE)	2012	Wytyczne podkreślają, że memantyna może być stosowana wyłącznie u osób ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia – zalecenie typu STANDARD według klasyfikacji WHO.
[128]	Międzynarodowe	World Health Organization (WHO)	-	Na stronie organizacji odnaleziono informacje dotyczące metod farmakologicznego leczenia choroby Alzheimera. Donepezyl, galantamina, rywastygmina zalecane są w lekkim lub umiarkowanym nasileniu, a memantyna zalecana jest w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu ChA . Istnieją również inne farmakologiczne metody leczenia ChA. Należy do nich stosowanie witaminy E i kwasów omega-3. Jednak brak dowodów potwierdzających ich skuteczność. Oprócz tego na rynku jest obecny miłorząd japoński (Ginkgo Biloba), który jest dostępny w wielu krajach. Preparat ten może polepszać mózgowy przepływ krwi, jednak brak jest dowodów potwierdzających jego skuteczność.
[146]		World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	2011	Wytyczne rekomendują stosowanie inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny w leczeniu choroby Alzheimera , ale wskazują, że leczenie farmakologiczne jedynie w umiarkowanym stopniu zmniejsza objawy choroby w porównaniu do placebo. Terapia skojarzona może być korzystna ze względu na synergistycznie działanie leków o różnych mechanizmach działania.
[49]		European Federation of Neurological Societies (EFNS)	2010	Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim, umiarkowanym i ciężkim nasileniu. W przypadku memantyny jest ona rekomendowana wyłącznie względem ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu . Wytyczne wspominają również o możliwości stosowania witaminy E oraz miłorzębu japońskiego (Ginkgo biloba) w leczeniu ChA. Dodatkowo w wytycznych poruszono kwestie dotyczące możliwości stosowania innych leków w leczeniu choroby Alzheimera takich jak: piracetam, nicergolina, selegilina, winpocetyna, pentoksifylina; jednak nie są one zalecane w ramach niniejszych wytycznych. Większa skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii jest dotychczas niepotwierdzona.
[50]	Europejskie	European Neurological Society (ENS)	-	Nie zidentyfikowano.
[127]		Alzheimer Europe (AE)	2010	Na stronie organizacji odnaleziono zalecenia dotyczące stosowania donepezylu, galantaminy i rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu oraz rekomendacje dotyczące stosowania memantyny w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia ChA . Memantyna jest pierwszym lekiem dostępnym dla pacjentów chorych na Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Memantyna może powodować spowolnienie progresji choroby.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera zalecają stosowanie takich leków jak: donepezyl, galantamina, rywastygmina [34], [35], [37], [38], [39], [41], [42], [43], [44], [45], [48], [49], [127], [128], [129], [143], [144], [145], [146], [147] w przypadku lekkiego lub umiarkowanego stopnia nasilenia oraz memantyny w umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia [34], [35], [37], [38], [39], [42], [43], [45], [48], [49], [127], [128], [129], [143], [144], [145], [146], [147]. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano żadnych polskich zaleceń w analizowanym wskazaniu [31], [32], [33]. Ponadto, wytyczne [39], [143], [144], [145] wskazują na istnienie dowodów potwierdzających możliwość stosowania inhibitorów ChE (szczególnie donepezylu) w leczeniu pacjentów z cięższą postacią choroby Alzheimera. Natomiast, wytyczne [44], [143], [146], [147], zalecają stosowanie memantyny w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE, z kolei wytyczne [34], [37], [43], [49], [145], nie zalecają terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE, ponieważ dotychczas brak jest dowodów wskazujących na większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii. W wytycznych *Alzheimer's Association* [129] odnaleziono informację o możliwości stosowania takryny w leczeniu ChA o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, jednak nie jest ona obecnie rekomendowana, ze względu na wywoływanie licznych działań niepożądanych. Oprócz tego niektóre wytyczne mówią o możliwości stosowania witaminy E w leczeniu zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera [41], [49], [128], [129], jak i Ginkgo biloba (miłorząb japoński), który może polepszać mózgowy przepływ krwi, jednak brak jest dowodów potwierdzających jego skuteczność [39], [49], [128].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie chlorowodorku memantyny w formie roztworu doustnego (produkt leczniczy Memabix®) pacjentom z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [70].

Nie odnaleziono informacji dotyczących statusu rejestracyjnego produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) na terenie Unii Europejskiej, jak i Stanów Zjednoczonych, na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA) [73] i Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [72]. Istnieją jednak, zarówno na rynku europejskim jak i amerykańskim, inne dopuszczone do obrotu produkty lecznicze zawierające chlorowoderek memantyny. Dodatkowo obecnie (stan na: lipiec 2014 roku) na polskim rynku nie jest finansowany ze środków publicznych żaden preparat zawierający chlorowoderek memantyny [4].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - chlorowoderek memantyny, (produkt leczniczy Memabix[®], roztwór doustny) stosowanej u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych w Polsce (udział danego leku w rynku sprzedaży produktów leczniczych – na podstawie danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia [149] oraz danych sprzedażowych IMS Health Polska). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla chlorowodorku memantyny stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu [70]. Zidentyfikowane w wyniku przeszukania polskich jak i światowych wytycznych substancje czynne są zalecane w zbliżonym wskazaniu. Zarówno chlorowoderek donepezylu, galantamina, jak i rywastygmina [34], [35], [37], [38], [39], [41], [42], [43], [44], [45], [48], [49], [127], [128], [129], [143], [144], [145], [146], [147] zalecane są do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu choroby. **Ze względu na występujące różnice w zarejestrowanych wskazaniach między interwencją wnioskowaną, a zidentyfikowanymi komparatorami dokonano jego rozgraniczenia i oddzielnego wyboru komparatora dla nasilenia umiarkowanego, jak i ciężkiego.**

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono podział substancji czynnych (których zarejestrowane wskazania są zgodne/ zbliżone ze wskazaniem dla produktu leczniczego Memabix® [70]) pod względem ich statusu refundacyjnego.

Tabela 13. Podział substancji czynnych stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu ze względu na ich status refundacyjny (stan na: lipiec 2014 rok) [4].

Substancje czynne refundowane w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu	Substancje czynne nierefundowane w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu	Substancje czynne refundowane w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu	Substancje czynne nierefundowane w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu
Chlorowodorek donepezylu	Galantamina	-	-
Rywastygmina	-	-	-

W chwili obecnej (stan na: lipiec 2014 roku) zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku zarówno chlorowodorek donepezylu jak i rywastygmina są refundowane w leczeniu choroby Alzheimera ze środków publicznych. W związku z powyższym spośród potencjalnych komparatorów wykluczono lek nierefundowany w Polsce – galantaminę [4].

Obecnie (stan na: lipiec 2014 roku) na rynku refundowanych produktów leczniczych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku [4] znajduje się 15 produktów leczniczych zawierających chlorowodorek donepezylu (Apo-Doperil® [74], [75], Cogiton® [76], Cognezil® [77]-[79], Donectil® [80], [81], Donecept® [82], [83], Donepex® [84], Donepezil Bluefish® [85], [86], Donepezil Polfarmex® [87], [88], Doneprion® [89], [90], Donestad® [140]-[141], Donesyn® [91], [92], Pamigen® [93], [94], Ricordo® [95], [96], Symepezil® [97], Yasnal® [98]) oraz 10 produktów leczniczych zawierających rywastygminę (Exelon® [99], Nimvastid® [100], Ristidic® [101]-[104], Rivaldo® [122]- [124], Rivastigmin Orion® [105]-[108], Rivastigmine Actavis® [125], Rivastigmine Mylan® [109]-[112], Rivastigmine Teva® [113]-[117], Symelon® [118]-[121], Rivastigmin NeuroParma® [155]) stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Dodatkowo należy zaznaczyć, że **obecnie na**

ryнку brak jest produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu.

Produkty lecznicze zawierające chlorowoderek donepezylu finansowane w Polsce występują w formie tabletek powlekanych lub tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, natomiast produkty zawierające rywastygminę w postaci: kapsułek, kapsułek twardych, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, sytemu transdermalnego (plastrów) oraz roztworu doustnego [4]. W przeprowadzonej analizie brane pod uwagę są wyłącznie preparaty stosowane w formie doustnej zgodnie z formą podania analizowanej interwencji. Pozostałe preparaty zostały wykluczone z niniejszej analizy.

Ponadto uznano, że zasadny jest również wybór placebo, braku leczenia lub leczenia objawowego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) jako komparatora do porównania z analizowaną interwencją wnioskowaną.

4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorów (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Mając na uwadze aspekty przedstawione powyżej należy stwierdzić, że **najbardziej odpowiednimi komparatorami do porównania z analizowaną interwencją wnioskowaną w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu będzie zastosowanie chlorowodorku donepezylu jak i rywastygminy**. Chlorowoderek donepezylu i rywastygmina zalecane są w światowych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez: [34], [35], [37], [38], [39], [41], [42], [43], [44], [45], [48], [49], [127], [128], [129], [143], [144], [145], [146], [147].

Ponadto produkty lecznicze zawierające chlorowoderek donepezylu stosowane są w formie doustnej – tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, natomiast produkty zawierające rywastygminę stosowane są również tą samą drogą podania – doustną; w postaci kapsułek, kapsułek twardych, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oraz roztworu doustnego (tak samo jak analizowana interwencja) [4].

Autorzy niniejszego opracowania uznali również za zasadne wybór **placebo, braku leczenia lub leczenia objawowego** jako komparatora do porównania z chlorowodorkiem memantyny w analizowanym wskazaniu. Porównanie stosowania chlorowodorku memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu z podaniem placebo lub leczeniem objawowym pozwala na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa tej innowacyjnej, analizowanej terapii. Dodatkowo **podanie placebo, brak leczenia lub leczenie**

objawowe jest jedynym komparatorem w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu.

Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z chlorowodorkiem memantyny w analizowanym wskazaniu (leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu) uznano chlorowodorek donepezylu, rywastygminę (umiarkowane nasilenie) oraz placebo lub leczenie objawowe (umiarkowane lub ciężkie nasilenie).

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena funkcji poznawczych,
 - ocena codziennego funkcjonowania,
 - ocena zachowania,
 - ogólna ocena kliniczna,
 - ocena zmian w mózgu,
 - rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z braku skuteczności leczenia,
 - ryzyko zgonu,
 - jakość życia (ang. *Quality of Life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - 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 z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



6.2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej - chlorowoderek memantyny, oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) – chlorowoderek donepezylu lub rywastygmina, stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (stan na: lipiec 2014 rok) [3].

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
chlorowoderek memantyny (produkt leczniczy Memabix®) [interwencja wnioskowana]	Brak stanowiska.	Brak stanowiska.	Brak opinii.
chlorowoderek donepezylu [komparator]	Brak stanowiska.	Brak stanowiska.	Brak opinii.
rywastygmina [komparator]	Brak stanowiska.	Brak stanowiska.	Brak opinii.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI WYBRANYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych wybranych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) oraz komparatorów (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina) stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Decyzje wybranych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (stan na: lipiec 2014 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	chlorowoderek memantyny (doustna)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała negatywną opinię dotyczącą finansowania chlorowodorku memantyny (Ebixa®) ze środków publicznych ze względu na niewystarczający stosunek skuteczności do kosztów. Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z decyzją Agencji [6].	2003
			Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja odrzuciła wniosek o refundację chlorowodorku memantyny, ze względu na niepewne wyniki dotyczące skuteczności i efektywności kosztowej. Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z decyzją Agencji [5].	2004
			Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania chlorowodorku memantyny ze środków publicznych ponieważ uznała, że nie można wykluczyć, iż chlorowoderek memantyny nie jest tak skuteczny jak stosowanie chlorowodorku donepezylu [130].	2007
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania chlorowodorku memantyny (Ebixa®) ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, ponieważ wykazano zadowalającą skuteczność kliniczną i kosztową w porównaniu do chlorowodorku donepezylu, galantaminy oraz rywastygminy [52].	2008
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania chlorowodorku memantyny (Ebixa®) w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych [11].	2009
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania chlorowodorku memantyny (Ebixa®) w leczeniu choroby Alzheimera ze środków publicznych [51].	2011
	Komparator	chlorowoderek donepezylu (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania chlorowodorku donepezylu (Aricept®) ze środków publicznych do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera od łagodnego do średnio ciężkiego nasilenia [8].	2001
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania chlorowodorku donepezylu (Aricept®) w leczeniu choroby Alzheimera ze środków publicznych [51].	2011
	Komparator	rywastygmina (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania rywastygminy (Exelon®) ze środków publicznych do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera od	2001

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			łagodnego do średnio ciężkiego nasilenia [8], [9].	
		rywastygmina (plastry/doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania rywastygminy (Exelon®) w leczeniu choroby Alzheimera ze środków publicznych [51].	2011
		rywastygmina (plastry)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja wydała pozytywną rekomendację finansową, ponieważ uznała, że podawanie rywastygminy (Exelon®) w postaci systemu transdermalnego jest równie skuteczne jak stosowanie rywastygminy w postaci kapsułek [10].	2008
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	chlorowodorek memantyny (doustna)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja nie zaleca finansowania ze środków publicznych memantyny (produkt leczniczy Ebixa®). Powyższa decyzja związana jest z małą skutecznością memantyny w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Alzheimera [7].	2005
	Komparator	chlorowodorek donepezylu (doustna)	Brak rekomendacji [53].	-
	Komparator	rywastygmina (plastry)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja nie zaleca finansowania ze środków publicznych rywastygminy (produkt leczniczy Exelon®). Powyższa decyzja związana jest z małą skutecznością rywastygminy w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Alzheimera, również stosowanie tego produktu wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych vs placebo oraz związana jest z niską opłacalnością względem leczenia objawowego [54].	2008
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	chlorowodorek memantyny (doustna)	Pozytywna rekomendacja <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie chlorowodoru memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym (chorzy, którzy nie mogą przyjmować inhibitorów AChE) lub ciężkim nasileniu [34].	2011
	Komparator	chlorowodorek donepezylu (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie chlorowodoru donepezylu w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [34].	
	Komparator	rywastygmina (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [34].	
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	chlorowodorek memantyny (doustna)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Produkt leczniczy Ebixa® (chlorowodorek memantyny) nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Szkocja (ang. <i>National Health Service</i>), pomimo że jest to jedyny lek wskazany w chorobie Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w związku z faktem, że całkowite zyski są marginalne w stosunku do całkowitych kosztów. Posiadacz licencji złożył ponowny wniosek o rozpatrzenie zasadności finansowania [55].	2003
			Negatywna rekomendacja.	2004

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			<i>Komentarz:</i> Produkt leczniczy Ebixa® (chlorowodorek memantyny) nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Szkocja, pomimo że jest to jedyny preparat posiadający licencję w Wielkiej Brytanii. Przedstawione dowody wskazują na ograniczoną skuteczność preparatu, a korzyści ekonomiczne są ograniczone w porównaniu ze standardową praktyką stosowaną w Szkocji [56].	
	Komparator	chlorowodorek donepezylu (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie chlorowodorku donepezylu (Aricept Evess®) w ramach NHS Szkocja w leczeniu objawowym choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanie ciężkim nasileniu [58].	2007
	Komparator	rywastygmina (plastry)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie rywastygminy (Exelon®) w ramach NHS Szkocja w leczeniu objawowym choroby Alzheimera o umiarkowanie ciężkim nasileniu [57].	2007
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	chlorowodorek memantyny (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych zarówno wnioskowanej technologii (chlorowodorek memantyny) jak i obydwu komparatory (chlorowodorek donepezylu, rywastygmina) w leczeniu choroby Alzheimera [59].	2013
	Komparator	chlorowodorek donepezylu (doustna)		
	Komparator	rywastygmina (doustna)		
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	chlorowodorek memantyny (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku memantyny (Ebixa®) w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanie ciężkim lub ciężkim nasileniu, u pacjentów u których wynik MMSE wynosi między 3 a 15 [132].	2002
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2007 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku memantyny (Ebixa®) w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu [61]. W 2007 roku potwierdzono wskazanie do leczenia w chorobie Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [62].	2007
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku memantyny (Ebixa®) w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [133], [134].	2008
			Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Ponowna ocena produktu leczniczego Ebixa® (chlorowodorek memantyny) wskazuje na jej umiarkowaną skuteczność w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w oparciu o krótkoterminowe korzyści (poprawa zdolności poznawczych), ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami oraz brak danych dotyczących długoterminowych korzyści [63].	2011
	Komparator	chlorowodorek donepezylu (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2011 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych	2007

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			chlorowodoru donepezylu (produkt leczniczy Aricept®) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [131].	2011
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2011 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych chlorowodoru donepezylu (produkt leczniczy Aricept®) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [64].	
	Komparator	rywastygmina (doustna)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2001 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych rywastygminę (produkt leczniczy Exelon®) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [135].	2001
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2004 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych rywastygminę (produkt leczniczy Exelon®) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [136].	2004
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2007 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych rywastygminę (produkt leczniczy Exelon®) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [137].	2007
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2011 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych rywastygminę (produkt leczniczy Exelon®) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [65].	2011
		rywastygmina (plastry)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja w 2013 roku rekomendowała finansowanie ze środków publicznych rywastygminę (produkt leczniczy Exelon®) w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu [142].	2013
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	chlorowodorek memantyny (doustna)	Brak rekomendacji [126].	-
	Komparator	chlorowodorek donepezylu (doustna)		
	Komparator	rywastygmina (doustna)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	chlorowodorek memantyny (doustna)	Brak rekomendacji [60].	-
	Komparator	chlorowodorek donepezylu (doustna)		
	Komparator	rywastygmina (doustna)		

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA

W chwili obecnej (lipiec 2014 roku) finansowanie ze środków publicznych leków stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w grupie limitowej 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera [4].

Finansowaniu ze środków publicznych w ramach ww. grupy podlegają substancje: donepezyl oraz rywastygmina. Wszystkie wyżej wymienione substancje czynne wpisane są do Wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych świadczeniobiorcy we wskazaniu rejestracyjnym: choroba Alzheimera, za odpłatnością 30% limitu finansowania [4]. Dodatkowo większość preparatów donepezylu oraz rywastygminy współfinansowanych jest we wskazaniach pozarejestracyjnych: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego (dotyczy preparatów donepezylu oraz rywastygminy), otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (dotyczy wyłącznie preparatów donepezylu) [4]. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami donepezyl [82] oraz rywastygmina [99] stosowane są w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera, natomiast rywastygmina jest dodatkowo wskazana w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona o postaci łagodnej do średnio ciężkiej [99].

W Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajduje się 119 leków zawierających jedną z dwóch substancji czynnych stosowanych w chorobie Alzheimera. Spośród 119 preparatów współfinansowanych w grupie limitowej 186.0, 36 preparatów zawiera donepezyl natomiast 83 preparatów zawiera rywastygminę [4].

Udział w rynku sprzedaży grupy limitowej 186.0 (określony na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2013 r. [148], [149]) preparatów donepezylu oraz rywastygminy wyniósł odpowiednio 74,1% oraz 25,9% (por. tabela poniżej). Uwzględniono wszystkie postacie powyższych substancji ponieważ zgodnie z opinią ekspertów, refundowany produkt Memabix® w postaci roztworu doustnego najprawdopodobniej będzie je wszystkie zastępował (wyjątek stanowią systemy transdermalne, jednak zostały one również uwzględnione w celu określenia całego analizowanego rynku).

W celu określenia udziału w rynku sprzedaży nier refundowanych preparatów memantyny wykorzystano dane IMS Health Polska za okres listopad 2012 r. – październik 2013 r. oraz informację o liczbie DDD

w opakowaniu poszczególnych produktów [148] i na ich podstawie obliczono udział w rynku donepezylu, rywastygminy oraz memantyny. W obliczeniach uwzględniono wszystkie preparaty sprzedawane w Polsce, zawierające jedną z wymienionych powyżej substancji czynnych. Najwyższy udział w rynku sprzedaży powyższych substancji mają preparaty donepezylu (62,16%), następnie rywastygminy (22,85%) oraz memantyny (14,99%); por. tabela poniżej.

Tabela 16. Dane sprzedażowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie – wszystkie postacie; źródło: IMS Health Polska, [149].

Substancja czynna	Liczba sprzedanych opakowań		Liczba sprzedanych DDD	
	Dane NFZ: 2013 r. [149]	Dane IMS: 2012 listopad – październik 2013	Dane NFZ: 2013 r. [149]	Dane IMS: 2012 listopad – październik 2013
Donepezyl	439 778	558 738	14 064 381	17 446 921
Rywastygmina	271 351	386 987	4 923 672	6 413 957
Memantyna	0 [^]	198 779	0 [^]	4 207 415

[^] substancja nier refundowana ze środków publicznych i z tego powodu nieuwzględniona w danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia

Dane kosztowe oraz refundacyjne dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera sugerują, że:

- finansowanie analizowanych produktów leczniczych ze środków publicznych odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach grupy limitowej 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera we wskazaniu rejestracyjnym: leczenie choroby Alzheimera oraz we wskazach pozarejestracyjnych: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego (dotyczy preparatów donepezylu oraz rywastygminy), otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (dotyczy wyłącznie preparatów donepezylu),
- wskazania rejestracyjne substancji czynnych współfinansowanych w grupie limitowej 186.0 obejmują: leczenie objawowe łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera oraz dodatkowo w przypadku rywastygminy leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona o postaci łagodnej do średnio ciężkiej [82], [99],
- sposób refundacji analizowanych produktów leczniczych uwzględnia odpłatność pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania,
- do grupy limitowej zaliczane są produkty lecznicze zawierające różne substancje czynne oraz różną postać farmaceutyczną: tabletki, roztwór, system transdermalny; nie utworzono osobnych grup limitowych dla poszczególnych substancji czynnych oraz postaci co sugeruje, iż Ministerstwo Zdrowia uznaje wymienione substancje czynne oraz postacie za interwencje o zbliżonym działaniu terapeutycznym, podobnej skuteczności, takich samych wskazaniach do stosowania i/albo takim samym mechanizmie działania.

7.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU MEMABIX® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI

[Redacted content]

¹ preparaty donepezylu: Donepezil Polfarmex oraz Donestad nie są refundowane we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego, otępienie w przebiegu choroby Parkinsona [4]

² preparaty rywastygminy: Evertas, Exelon, system transdermalny, Exelon, roztwór doustny, Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, 56 tabl., Rivastigmin NeuroPharma, Rivastigmine Mylan, system transdermalny, Rivastigmine Teva, roztwór doustny, Rywastygmina Apotex, system transdermalny nie są refundowane we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego [4]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Memabix® 10 mg/ml, 100 ml	Źródło danych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROBY ALZHEIMERA

Średni koszt 1 DDD poszczególnych refundowanych substancji czynnych (donepezyl, rywastygmina) określono z wykorzystaniem wysokości sprzedaży poszczególnych wariantów opakowań produktów leczniczych dostępnych w Polsce w 2013 roku [149], wielkości DDD [148] oraz informacji o cenach poszczególnych produktów [4] i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszt 1 DDD donepezylu oraz rywastygminy. Na podstawie [4], [148], [149].

Substancja czynna	Średni koszt DDD ważony liczbą sprzedanych opakowań		Minimalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów		Maksymalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Donepezyl	0,7418 zł	0,5330 zł	0,6995 zł	0,2998 zł	0,7441 zł	1,3318 zł
Rywastygmina	0,7439 zł	4,2947 zł	0,7436 zł	1,1537 zł	0,7443 zł	25,4014 zł

W chwili obecnej (lipiec 2014 roku), z perspektywy pacjenta, droższą substancją czynną stosowaną w leczeniu choroby Alzheimera jest rywastygmina (średni ważony koszt 1 DDD równy 4,29 zł). Koszt donepezylu z perspektywy pacjenta wynosi 0,53 zł.

Z punktu widzenia płatnika publicznego średni koszt definiowanej dziennej dawki substancji czynnych z analizowanego rynku wynosi 0,74 zł w przypadku obu substancji.

Obliczono również średni ważony koszt dla pacjenta preparatów memantyny (preparaty nierefundowane ze środków publicznych). Koszt jednego opakowania poszczególnych preparatów określono na podstawie [148], [151] oraz danych IMS Health Polska dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatów memantyny w okresie listopad 2012 r. – październik 2013 r. Średni ważony koszt 1 DDD memantyny określono na poziomie równym 3,96 zł dla pacjenta (koszt dla płatnika publicznego równy 0 zł – preparaty nierefundowane ze środków publicznych).

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (stan na: lipiec 2014).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (stan na: lipiec 2014).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (stan na: lipiec 2014).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).
- [5] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2004 PBAC Outcomes Subsequent Decisions not to Recommend, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-11/subsequent-decisions> (stan na: lipiec 2014).
- [6] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, June 2003 PBAC Outcomes - "1st time" decisions not to recommend, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-06/1st-time-decisions> (stan na: lipiec 2014).
- [7] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Memantine. 2005.
- [8] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-dec-2001> (stan na: lipiec 2014).
- [9] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-june-2001> (stan na: lipiec 2014).
- [10] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2008 PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS.
- [11] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, NOVEMBER 2009 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations.
- [12] Gajewski P, red. Interna Szczekilka 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 2109-2116.
- [13] Duthey B. Background Paper 6.1 - Alzheimer Disease and other Dementias. World Health Organization 2013; 2-74.
- [14] Flirski M, Sobów T. Memantina i inhibitory cholinesteraz: terapia skojarzona choroby Alzheimerera. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii. 2011; 2: 75-83.
- [15] Sherry L, Murphy BS, Jiaquan Xu. i wsp. Deaths: Final Data for 2010. National Vital Statistics Reports. 2013; 61(4): 1-118.
- [16] Baumann M, Buraczyk M, Knaś R. i wsp. Poradnik dla opiekunów osób dotkniętych chorobą Alzheimerera. Wielkopolskie Stowarzyszenie Alzheimerowskie. 2008; 1-38.
- [17] Grabowska-Fudala B, Jaracz K, Smelkowska A. i wsp. Obciążenie osób sprawujących opiekę nad osobami z chorobą Alzheimerera. Wyniki wstępne. Nowiny Lekarskie. 2013; 82(1): 25-30.
- [18] Prince M, Bryce R, Albanese E. i wsp. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & Dementia. 2013; 9: 63-75.
- [19] System Rejestracji Systemów Kodowania i klasyfikacji Statystyki Resortowej http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70 (stan na: lipiec 2014).
- [20] Kiejna A, Frydecka D, Biecek P, i wsp. Epidemiologia zaburzeń otepiennych w Polsce – przegląd badań. Borgis - Postępy Nauk Medycznych. 2011; 676-681. <http://www.czytelniamedyczna.pl/3750,epidemiologia-zaburzen-otepiennych-w-polsce-przegląd-badan.html#> (stan na: lipiec 2014).
- [21] Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. 2013; 9(2): 1-69.

- [22] WHO, World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. 1993.
- [23] Motyl R. Otepienie — kryteria diagnostyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2007. 3(2): 43-60.
- [24] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders. 4th edition. American Psychiatric Association 1994.
- [25] Alzheimer's Disease International. *Journey of Caring, An Analysis of Long Term Care for Dementia*. World Alzheimer Report 2013. Alzheimer's Disease International 2013.
- [26] WHO, World Health Organization. *Dementia: a public health priority*. World Health Organization 2012.
- [27] Lakey L, Chandaria K, Quince K, i wsp. *Dementia 2012: A national challenge*. Alzheimer's Society 2012.
- [28] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, *Läkemedelsbehandling vid Alzheimers sjukdom (Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease)*. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 2000.
- [29] Fox C, Crugel M, Maidment I, i wsp. Efficacy of Memantine for Agitation in Alzheimer's Dementia: A Randomised Double-Blind Placebo Controlled Trial. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e35185.
- [30] National Institute for Health and Clinical Excellence. *Overview - Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease*. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010. 1-60.
- [31] PTA, Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie, <http://www.alzheimerpolska.pl/> (stan na: lipiec 2014).
- [32] PTP, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, http://psychiatria.org.pl/o_ptp (stan na: lipiec 2014).
- [33] PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <http://www.ptneuro.pl/> (stan na: lipiec 2014).
- [34] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Review of NICE technology appraisal guidance 111*. National Institute of Health and Clinical Excellence. 2011.
- [35] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, *Dementia - Supporting people with dementia and their carers in health and social care*. National Institute of Health and Clinical Excellence. 2006.
- [36] NIHR, National Institute for Health and Research, <http://www.nihr.ac.uk/Pages/default.aspx> (stan na: lipiec 2014).
- [37] O'Brien TJ, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2010; 0(0): 1-23.
- [38] AS, Alzheimer's Society, *Drug treatments for Alzheimer's disease*. Alzheimer's Society. 2011 (ostatnia aktualizacja 2012); 1-11.
- [39] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Management of patients with dementia. A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006.
- [40] Alzheimer Scotland – Action on Dementia, <http://www.alzscot.org/> (stan na: lipiec 2014).
- [41] ANN, American Academy of Neurology, *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.
- [42] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for treatment for Alzheimer's disease – Guideline number NGC-8659*. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=34279> (stan na: lipiec 2014).
- [43] AHS, Alberta Health Services, *Anti-Dementia Drugs (e.g. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine)*. Alberta Health Services. 2000; 1-8.
- [44] TOP, Toward Optimized Practice, *Guideline for: Cognitive Impairment: Dementia. Diagnosis to Management. Toward Optimized Practice*. 2009.
- [45] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, *Pond D. Dementia - An update on management*. *Australian Family Physician* 2012; 41(12): 936-939.
- [46] NHMRC, National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/> (stan na: lipiec 2014).
- [47] KCE, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/> (stan na: lipiec 2014).

- [48] WHO, World Health Organization. Q2: For people with dementia, does memantine, when compared to placebo/comparator, produce benefits/harm in the specified outcomes in non-specialist health settings? World Health Organization. 2012; 1-15.
- [49] EFNS, European Federation of Neurological Societies, Horta J, O'Brien TJ, Gainotti G, i wsp. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:1236-1248.
- [50] ENS, European Neurological Society, <http://www.ensinfo.org/index.html> (stan na: lipiec 2014).
- [51] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2011 PBAC meeting outcomes – Positive Recommendations. 2011.
- [52] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document - Memantine hydrochloride, tablet 10 mg, and oral solution 10 mg per mL, Ebixa[®]. 2008.
- [53] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/en> (stan na: lipiec 2014).
- [54] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008.
- [55] SMC, Scottish Medicines Consortium, Summary of Recommendation - Memantine (Ebixa[®]) (No. 57/03). Scottish Medicines Consortium. 2003.
- [56] SMC, Scottish Medicines Consortium, Summary of Recommendation. Resubmission - Summary of Recommendation - Memantine (Ebixa[®]) (No. 57/03). Scottish Medicines Consortium. 2004.
- [57] SMC, Scottish Medicines Consortium, Summary of Recommendation. Rivastigmine 4.6mg/24h and 9.5mg/24h transdermal patch (Exelon[®]) Product Update No. (414/07). Medicines Consortium, Summary of Recommendation. 2007.
- [58] SMC, Scottish Medicines Consortium, Summary of Recommendation. Donepezil 5mg and 10mg orodispersible tablets (Aricept[®] Evess) Product Update No. (307/06). Medicines Consortium, Summary of Recommendation. 2007.
- [59] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group. Monitoring of Medicines appraised by NICE and AWMSG. All Wales Medicines Strategy Group. 2013.
- [60] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/sv/> (stan na: lipiec 2014).
- [61] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis: EBIXA 10 mg, comprimés pelliculés - Boîte de 56 comprimés : CIP : 359 553-1, Boîte de 100 comprimés : CIP : 564 933-7; EBIXA 10 mg/g, solution buvable en gouttes - Flacon de 50 g : CIP : 359 556-0. 20 czerwca 2007.
- [62] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis: Spécialités examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale. EBIXA 10 mg, comprimés pelliculés - Boîte de 56 comprimés : CIP : 359 553-1, Boîte de 100 comprimés : CIP : 564 933-7; EBIXA 10 mg/g, solution buvable en gouttes - Flacon de 50 g : CIP : 359 556-0. 20 czerwca 2007.
- [63] HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion: 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). 19 październik 2011.
- [64] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis: Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 12/03/2006 (JO du 22/04/2008) - ARICEPT 5 mg, comprimé pelliculé - B/28 comprimés (CIP: 344 490-9); ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé - B/28 comprimés (CIP : 344 495-0). 5 stycznia 2011.
- [65] HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion: EXELON 1.5 mg, capsule - 2 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 468-4), 4 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 469-0); EXELON 3 mg, capsule - 2 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 471-5), 4 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 472-1); EXELON 4.5 mg, capsule - 2 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 474-4), 4 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 585-0); EXELON 6 mg, capsule - 2 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 587-3), 4 blisters of 14 capsules (CIP code: 347 589-6); EXELON 2 mg/mL, oral solution - 1 bottle of 50 ml with syringe dispenser (CIP code: 363 489-2); EXELON 4.6 mg/24 h, transdermal patch - 30 sachets of

- 1 patch (CIP code: 381 947-9); EXELON 9.5 mg/24 h, transdermal patch - 30 paper sachets of 1 patch (CIP code: 381 949-1). 19 październik 2011.
- [66] Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane review). The Cochrane Database Systematic Review. 2001; (1): CD001747.
- [67] MP, Medycyna Praktyczna, <http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=984> (stan na: lipiec 2014).
- [68] MP, Medycyna Praktyczna, <http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=237> (stan na: lipiec 2014).
- [69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Memabix® (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [70] Charakterystyka Produktu Leczniczego Memabix® (roztwór doustny).
- [71] Hausz-Piskorz H, Buczkowski K. Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimera w warunkach praktyki lekarza rodzinnego. Forum Medycyny Rodzinnej. 2013; 7(4): 198-207.
- [72] FDA, Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/> (stan na: lipiec 2014).
- [73] EMA, European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/> (stan na: lipiec 2014).
- [74] Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Doperil® 5 mg.
- [75] Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Doperil® 10 mg.
- [76] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cogiton®.
- [77] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cognezil® 5 mg.
- [78] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cognezil® 5 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [79] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cognezil® 10 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [80] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donectil®.
- [81] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donectil® 10 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [82] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donecept® 5 mg.
- [83] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donecept® 10 mg.
- [84] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepex®.
- [85] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Bluefish® 5 mg.
- [86] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Bluefish® 10 mg.
- [87] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Polfarmex® 5 mg.
- [88] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Polfarmex® 10 mg.
- [89] Charakterystyka Produktu Leczniczego Doneprion® 5 mg.
- [90] Charakterystyka Produktu Leczniczego Doneprion® 10 mg.
- [91] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donesyn® 5 mg.
- [92] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donesyn® 10 mg.
- [93] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamigen® 5 mg.
- [94] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamigen® 10 mg.
- [95] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ricordo® 5 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [96] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ricordo® 10 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [97] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symepezil®.
- [98] Charakterystyka Produktu Leczniczego Yasnal®.
- [99] Charakterystyka Produktu Leczniczego Exelon®.
- [100] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nimvastid®.
- [101] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 1,5 mg.
- [102] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 3 mg.
- [103] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 4,5 mg.
- [104] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 6 mg.
- [105] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 1,5 mg.
- [106] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 3 mg.
- [107] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 4,5 mg.
- [108] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 6 mg.

- [109] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 1,5 mg.
- [110] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 3 mg.
- [111] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 4,5 mg.
- [112] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 6 mg.
- [113] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 1,5 mg.
- [114] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 3 mg.
- [115] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 4,5 mg.
- [116] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 6 mg.
- [117] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva® roztwór.
- [118] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 1,5 mg
- [119] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 3 mg.
- [120] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 4,5mg.
- [121] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 6 mg.
- [122] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 3 mg.
- [123] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 4,5 mg.
- [124] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 6 mg.
- [125] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Actavis®.
- [126] IQWIG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/> (stan na: lipiec 2014).
- [127] AE, Alzheimer Europe, <http://www.alzheimer-europe.org/Dementia/Alzheimer-s-disease/Is-there-any-treatment-for-Alzheimer-s-disease> (stan na: lipiec 2014).
- [128] ADI, Alzheimer's Disease International, <http://www.alz.co.uk/caring/drug-treatments> (stan na: lipiec 2014).
- [129] AA, Alzheimer's Association, http://www.alz.org/alzheimers_disease_standard_prescriptions.asp (stan na: lipiec 2014).
- [130] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2007 PBAC Outcomes – Subsequent Decisions not to Recommend.
- [131] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis, 20 juin 2007: Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 12/03/2001 (JO du 11/05/2001): ARICEPT 5 mg, comprimé pelliculé - B/28 comprimés (CIP: 344 490-9); ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé - B/28 comprimés (CIP: 344 495-0).
- [132] HAS, Haute Autorité de Santé, Avis, de la Commission, 4 décembre 2002: EBIXA 10mg comprimé pelliculé - Boîte de 56, Boîte de 112; EBIXA 10mg/g solution buvable - Flacon de 50g.
- [133] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 12 November 2008: EBIXA 20 mg film-coated tablets - B/28 CIP: 387 403-0, B/98 CIP: 573 705-3.
- [134] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis 26 novembre 2008: Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 8 juillet 2003 (JO du 23 juillet 2003): EBIXA 10 mg, comprimés pelliculés - B/56 (code CIP: 359 553-1); EBIXA 10 mg/g, solution buvable - Flacon de 50 g (code CIP: 359 556-0).
- [135] HAS, Haute Autorité de Santé, Avis de la Commission 18 avril 2001: Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté du 2 septembre 1998 (J.O. du 9 septembre 1998): EXELON 1,5 mg, gélule; EXELON 3 mg, gélule; EXELON 4,5 mg, gélule; EXELON 6 mg, gélule.
- [136] HAS, Haute Autorité de Santé; Avis de la Commission 19 mai 2004; EXELON 2 mg/mL, solution buvable - Flacon de 50 mL.
- [137] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis 20 juin 2007: Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 09/09/2001 (JO du 11/10/2001): EXELON 1,5 mg, gélules - B/28 gélules (CIP: 347 468-4), B/56 gélules (CIP: 347 469-0); EXELON 3 mg, gélules - B/28 gélules (CIP: 347 471-5), B/56 gélules (CIP: 347 472-1); EXELON 4,5 mg, gélules - B/28 gélules (CIP: 347 474-4), B/56 gélules (CIP: 347 585-0); EXELON 6 mg, gélules - B/28 gélules (CIP: 347 587-3), B/56 gélules (CIP: 347 589-6).
- [138] Pfeffer A. Choroba Alzheimerera – obraz kliniczny, rozpoznawanie, możliwości terapeutyczne zaburzeń poznawczych. Przewodnik lekarza. 2004: 70-78.

- [139] Spisacka S, Pluta R. Charakterystyka demograficzna i epidemiologiczna pacjentów z chorobą Alzheimera. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin – Polonia*. 2003; 8(232): 157-162.
- [140] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donestad® 5 mg.
- [141] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donestad® 10 mg.
- [142] HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee. Opinion. Exelon 13,3 mg/ 24 hours, transdermal patch. 18 December 2013.
- [143] Abellán Vidal MT, Agilera Ortiz L, Aguilar Barberá M i wsp. Development Group of the Clinical Practice Guideline on the comprehensive care of people with Alzheimer’s disease and other dementias. Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health, Social Policies and Equality. Agència d’Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalonia. 2010. Clinical Practice Guidelines in the Spanish Health Service. AIAQS No. 2009/07.
- [144] Rabins PV, Blacker D, Rovner BW i wsp. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer’s disease and other dementias. Second edition. 2007; 1-86.
- [145] Gauthier S, Patterson C, Chertkow H i wsp. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J*. 2012; 15(4): 120-6.
- [146] Ihl R, Frölich L, Winblad B i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer’s disease and other dementias. *World J Biol Psychiatr*. 2011; 12: 2-32.
- [147] Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83(12): 1403-12.
- [148] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2013, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (stan na: lipiec 2014 r.).
- [149] 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.
- [150] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.
- [151] Ocena efektywności klinicznej preparatu memantyna w terapii choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Kraków 2014.
- [152] Katalog leków portalu internetowego Medycyny Praktycznej, <http://www.mp.pl/bazy/> (stan na: lipiec 2014 r.).
- [153] 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.
- [154] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [155] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin NeuroPharma®.

9. SPIS TABEL, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja otępienia w chorobie Alzheimera wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [19], [22].....	13
Tabela 2. Kryteria kliniczne rozpoznania choroby Alzheimera według NINCDS-ADRDA [12].....	17
Tabela 3. Badania diagnostyczne zalecane przez EFNS (2010) w celu rozpoznania choroby Alzheimera* [12].	18
Tabela 4. Rozpoznanie różnicowe przyczyn otępienia [12].	20
Tabela 5. Częstość występowania objawów psychiatrycznych i zaburzeń zachowania u chorych na chorobę Alzheimera [17]...	21
Tabela 6. Skala Ogólnej Deterioracji (GDS) [12].	21
Tabela 7. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących choroby Alzheimera w Polsce [20].	24
Tabela 8. Stan demograficzny i kliniczny pacjentów z chorobą Alzheimera w badaniu [17].....	25
Tabela 9. Częstość występowania choroby Alzheimera w populacji Stanów Zjednoczonych z podziałem na grupy wiekowe [21].	26
Tabela 10. Liczba nowych przypadków oraz prognozowana liczba nowych przypadków choroby Alzheimera w Stanach Zjednoczonych w latach 2000-2050 [21].....	27
Tabela 11. Śmiertelność z powodu choroby Alzheimera (G30) z podziałem na grupy wiekowe w Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2010 [15].....	28
Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (stan na: lipiec 2014 rok).	33
Tabela 13. Podział substancji czynnych stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu ze względu na ich status refundacyjny (stan na: lipiec 2014 rok) [4].	39
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (stan na: lipiec 2014 rok) [3].	42
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (stan na: lipiec 2014 rok).	43
Tabela 16. Dane sprzedażowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie – wszystkie postacie; źródło: IMS Health Polska, [155].....	48
Tabela 17. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Memabix® w postaci roztworu, w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.....	50
Tabela 18. Koszt 1 DDD donepezylu oraz rywastygminy. Na podstawie [4], [154], [155].	51
Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego: chlorowoderek memantyny (produkt leczniczy Memabix®).	59
Tabela 20. Charakterystyki Produktów Leczniczych: chlorowoderek donepezylu (produkt leczniczy Apo-Doperil®, Cogiton®, Cognezil®, Donectil®, Donecept®, Donepex®, Donepezil Bluefish®, Donepezil Polfarmex®, Doneprion®, Donestad®, Donesyn®, Pamigen®, Ricordo®, Symepezil®, Yasnal®).....	60
Tabela 21. Charakterystyki Produktów Leczniczych: rywastygmina (Exelon®, Nimvastid®, Ristidic®, Rivaldo®, Rivastigmin Orion®, Rivastigmine Actavis®, Rivastigmine Mylan®, Rivastigmine Teva®, Rivastigmine Teva Pharma®, Symelon®, Rivastigmin NeuroPharma®).....	64

Spis wykresów

Wykres 1. Częstość występowania choroby Alzheimera i innych postaci demencji wśród populacji USA powyżej 65 roku życia [21].....	27
---	----

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologicznie opcjonalnych) stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego: chlorowodorek memantyny (produkt leczniczy Memabix®).

Cecha		Substancja czynna (nazwa handlowa)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC		Interwencja wnioskowana - chlorowodorek memantyny (Memabix®) [70] Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciw oštepieniu/ kod ATC: N06DX01.
Mechanizm działania		Memantyna jest zależnym od potencjału, o średnim powinowactwie, niekompetywnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutamianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów. Bez względu na biodostępność memantyny wynosi około 100%. t występuje między 3 a 8 godziną od przyjęcia leku. Nie ma danych, które wskazywałyby na to, iż pokarm ma wpływ na wchłanianie memantyny. U człowieka około 80% memantyny występuje w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami u człowieka są N-3,5-dimetyloglutantan, mieszanina izomerów 4- i 6-hydroksymemantyny i 1-nitrozo-3,5-dimetyloglutantan. Metabolity te nie wykazują działania antagonistycznego w stosunku do NMDA. W badaniach <i>in vitro</i> nie stwierdzono udziału układu enzymatycznego cytochromu P450 w przemianach metabolicznych. Eliminacja memantyny jest procesem jednowydawnym, a końcowy t _{1/2} wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cltot) wynosi 170 ml/min/1,73 m ² . Klirens nerkowy jest po części efektem wydalania kanalikowego. W nerkach zachodzi również proces wchłaniania zwrotnego z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek uczestniczących w transporcie kationów. W przypadku alkalizacji moczu szybkość wydalania memantyny przez nerki może ulec 7-9-krotnemu zwolnieniu. Do alkalizacji moczu może dojść w następstwie drastycznych zmian diety, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treści żołądkową.
Wskazania do stosowania		W leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
Populacja		Dorośli. Dotychczasowo nie ustalono skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.
Dawkowanie		Dawkowanie: Maksymalna dawka dobowo wynosi 20 mg raz dziennie. 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: 1. tydzień (dzień 1-7): 0,5 ml roztworu (5 mg) raz dziennie przez 7 dni; 2. tydzień (dzień 8-14): 1 ml roztworu (10 mg) raz dziennie przez 7 dni; 3. tydzień (dzień 15-21): 1,5 ml roztworu (15 mg) raz dziennie przez 7 dni; począwszy od 4. tygodnia: 2 ml roztworu (20 mg) raz dziennie. Osoby w wieku podeszłym: Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zalecana dawka dobowo wynosi 20 mg na dobę (2 ml roztworu), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku. Dawka podtrzymująca: Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg (2 ml roztworu) na dobę.

	<p>Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana. W przypadku pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu). Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, to dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 5-29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu).</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z nieznacznym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania leku Memabix® u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p>Sposób podania: Raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Roztwór może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Roztwór nie wolno wlewać ani pompować do ust bezpośrednio z butelki czy strzykawki. Roztwór powinien być dozowany na łyżkę lub do szklanki z wodą.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Doustna/ roztwór w dawce 10 mg/ml.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: potasu sorbinian E202, sorbitol, ciekły 70% (niekryształujący) E420, woda oczyszczona.
Działania niepożądane	Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki/roztwór) zostaną szczegółowo omówione w Analizie Klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Sp. z o.o., Pienków 149, 05-152 Czosnów, Polska.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	-
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	-

Tabela 20. Charakterystyki Produktów Leczniczych: chlorowodorek donepezylu (produkt leczniczy Apo-Doperil®, Cogiton®, Cognecil®, Donectil®, Donecept®, Donepez®, Donepezil Bluefish®, Donepezil Polfarmex®, Doneprion®, Donestad®, Donesyn®, Pamigen®, Ricordo®, Symepezil®, Yasnal®).

Cecha	
Komparator	
Elementy wspólne produktów leczniczych zawierające substancję czynną chlorowodorek donepezylu	Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwdrożdżycowy, inhibitory cholinesterazy/ Kod ATC: N06DA02.
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu biorącego udział w rozkładaniu acetylocholin w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Chlorowodorek donepezylu jest <i>in vitro</i> ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym. Maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte są po około 3-4 godzinach po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole powierzchni pod krzywą wzrastają proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania w osoczu wynosi około 70 godzin, wskutek czego podawanie wielokrotnych dawek raz na dobę powoduje stopniowe zbliżanie się do stanu stacjonarnego. Stan bliski stanowi stacjonarnemu jest osiągnięty w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie chlorowodorku donepezylu w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność dobową.

	<p>Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie chlorowodoru donepezylu. Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Chlorowodorek donepezylu jest zarówno wydany w niezmienionej postaci z moczem, jak również metabolizowany przez układ cytochromu P450 do licznych metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano.</p>																														
<p>Wskazania do stosowania</p>	<p>W objawowym leczeniu łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.</p>																														
<p>Populacja</p>	<p>Dorośli. Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci.</p>																														
<p>Dawkowanie</p>	<p>Dawkowanie: (dorośli/ osoby w wieku podeszłym) Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg na dobę (w jednorazowej dawce), które powinno być utrzymywane przez okres co najmniej jednego miesiąca. Po jednoczesnej ocenie klinicznej leczenia dawką 5 mg na dobę może zostać zwiększona do 10 mg na dobę (w jednorazowej dawce). Maksymalna zalecana dawka dobowo to 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były przebadane klinicznie.</p> <p>Dawka podtrzymująca: Należy kontynuować tak długo, jak występują korzyści z leczenia dla pacjenta.</p> <p>Przerwanie leczenia: Należy rozważyć wtedy, gdy nie stwierdza się już działania leczniczego.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Ten sam schemat dawkowania należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w tych warunkach klirens chlorowodoru donepezylu nie jest zakłócony. W związku ze zwiększoną ekspozycją u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dawka powinna być zwiększana w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Sposób podania: Przyjmowany wieczorem, bezpośrednio przed snem.</p>																														
<p>Forma podania/ postać farmaceutyczna</p>	<p>Doustna/ tabletki powlekane dostępne w dawkach 5 mg i 10 mg oraz [^]tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej dostępne w dawkach 5 mg i 10 mg.</p>																														
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną chlorowodorek donepezylu, pochodne piperyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku.</p> <p>Ciąża: Brak wystarczających danych dotyczących zastosowania donepezylu u kobiet w ciąży.</p> <p>Karmienie piersią: Donepezyl jest wydzielany do mleka u szurów. Nie wiadomo czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany do mleka ludzkiego i nie prowadzono również żadnych badań u kobiet karmiących. Dlatego też, kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.</p>																														
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Opis podsumowanie działań niepożądanych:</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, skurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność. Działania niepożądane wg klasyfikacji układów narządowych oraz wg częstości występowania:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów narządowych</th> <th>Bardzo często (≥1/10)</th> <th>Często (≥1/100 do <1/10)</th> <th>Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)</th> <th>Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</td> <td></td> <td>Przeziębienie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td></td> <td>Jadłowstręt</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia psychiczne</td> <td></td> <td>Omamy, pobudzenie, zachowania agresywne**</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu nerwowego</td> <td></td> <td>Omdlenia*, zawroty głowy, bezsenność</td> <td>Drgawki*</td> <td>Objawy pozapiramidowe</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia serca</td> <td></td> <td></td> <td>Bradykardia</td> <td>Blok zatorowo-</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Zakażenia i zakażenia pasożytnicze		Przeziębienie			Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			Zaburzenia psychiczne		Omamy, pobudzenie, zachowania agresywne**			Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia*, zawroty głowy, bezsenność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatorowo-
Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)																											
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze		Przeziębienie																													
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt																													
Zaburzenia psychiczne		Omamy, pobudzenie, zachowania agresywne**																													
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia*, zawroty głowy, bezsenność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe																											
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatorowo-																											

10.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych

		Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Wymioty, zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy
	Zaburzenia żołądka i jelit					
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zaburzenia czynności wątroby***
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, świąd		
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze mięśni		
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu		
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból głowy	Zmęczenie, ból		
	Badania diagnostyczne				Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi	
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Wypadki		
	*u pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów drgawkowych należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku serca lub długich zahamowań zatokowych					
	**omamy, pobudzenie i zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia					
	***w przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć odstawienie leku					
Elementy różniące produkty lecznicze zawierające substancję czynną chlorowodorek donepezylu						
Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu		Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia		
Apo-Doperil® [74], [75]	Apotex Europe B.V., 2333 CR Leiden, Holandia	5 mg (tabletki powlekane): 16574 10 mg (tabletki powlekane): 16575		01.03.2010 rok		
Cogiton® [76]	Biofarm Sp.z.o.o., 60-198 Poznań, ul. Walbrzyska, Polska	5 mg (tabletki powlekane): 10243 10 mg (tabletki powlekane): 10244		16.03.2004 rok		
Cogezil®^ [77], [78], [79]	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republika Czeska	5 mg (tabletki powlekane): 14794 10 mg (tabletki powlekane): bd. 5 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): 17289 10 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): 17290		12.08.2008 rok (tabletki powlekane) 03.09.2009 rok (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)		

Donepil®^ [80], [81]	ICN Polfa Rzeszów S.A., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów, Polska	5 mg (tabletki powlekane): bd. 10 mg (tabletki powlekane): bd. 5 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): bd. 10 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): 17972	11.03.2011 rok (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)
Donecept® [82], [83]	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandia	5 mg (tabletki powlekane): 15197 10 mg (tabletki powlekane): 15198	18.03.2009 rok
Donepex® [84]	Celon Pharma Sp. z o.o., ul. Ogródowa 2A, Kępno, 05-092 Łomianki, Polska	5 mg (tabletki powlekane): 10559 10 mg (tabletki powlekane): 10560	29.04.2004 rok
Donepezil Bluefish® [85], [86]	Bluefish Pharmaceuticals AB, Torsgatan 11, 111 23 Stockholm, Szwecja	5 mg (tabletki powlekane): 17475 10 mg (tabletki powlekane): 17475	16.11.2010 rok
Donepezil Polfarmex® [87], [88]	Polfarmex S.A., ul. Józefów 9, 99-300 Kutno, Polska	5 mg (tabletki powlekane): bd. 10 mg (tabletki powlekane): bd.	Bd.
Doneprion® [89], [90]	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finlandia	5 mg (tabletki powlekane): 16656 10 mg (tabletki powlekane): 16657	07.04.2010 rok
Donestad® [140], [141]	STADA Arzneimittel AG, Stadstr. 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy	5 mg (tabletki powlekane): 17317 10 mg (tabletki powlekane): 17318	03.09.2010 rok
Donesyn® [91], [92]	Vipharm S.A., ul. Przewoźników 11, 03-691 Warszawa, Polska	5 mg (tabletki powlekane): 14804 10 mg (tabletki powlekane): 14799	12.08.2008 rok
Pamigen® [93], [94]	Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1, TL, Wielka Brytania	5 mg (tabletki powlekane): 15854 10 mg (tabletki powlekane): 15855	10.08.2008 rok
Ricordo®^ [95], [96]	Adamed Sp. z o.o., Pleńków 149, 05-152 Czoszów, Polska	5 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): 12279 10 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): 12280	03.09.2010 rok
Sympezil® [97]	Symphar Sp. z o.o., ul. Włoska 1, 00-777 warszawa, Polska	5 mg (tabletki powlekane): 14838 10 mg (tabletki powlekane): 14839	23.09.2008 rok
Yasnal®^ [98]	KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	5 mg (tabletki powlekane): 9932 10 mg (tabletki powlekane): 9933 5 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): bd.	05.08.2003 rok/ 11.12.2008 rok (tabletki powlekane) Bd. (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

10.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych

	10 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): bd.
--	--

Tabela 21. Charakterystyki Produktów Leczniczych: rywastygina (Exelon®, Nimvastid®, Ristidic®, Rivaldo®, Rivastigmin Orion®, Rivastigmine Actavis®, Rivastigmine Mylan®, Rivastigmine Teva®, Rivastigmine Teva Pharma®, Symelon®, Rivastigmine NeuroPharma®).

Cecha	Komparator
Elementy wspólne produktów leczniczych zawierające substancję czynną rywastyginę	
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinesterazy/ kod ATC: N06DA03.
Mechanizm działania	Rywastygina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Rywastygina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. Rywastygina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Rywastygina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg. Rywastygina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbonylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje <i>in vitro</i> jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinesterazy (<10%). W moczu nie stwierdzono niezmiennionej rywastygminy. Wydalanie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji.
Wskazania do stosowania	Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerskiego. Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idyopatyczną chorobą Parkinsona.
Populacja	Dorośli. Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci.
Dawkowanie	Dawkowanie: Dawka początkowa 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką. Dawka podtrzymująca: Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobowo wynosi 6 mg dwa razy na dobę. Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
	Sposób podania: Rywastyginę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w

	<p>28 kapsulek twardych: EU/1/09/525/008 30 kapsulek twardych: EU/1/09/525/009; 56 kapsulek twardych: EU/1/09/525/010; 60 kapsulek twardych: EU/1/09/525/011; 112 kapsulek twardych: EU/1/09/525/012; 200 kapsulek twardych: EU/1/09/525/048; 250 kapsulek twardych: EU/1/09/525/013</p> <p style="text-align: center;">4,5 mg:</p> <p>28 kapsulek twardych: EU/1/09/525/014; 30 kapsulek twardych: EU/1/09/525/015; 56 kapsulek twardych: EU/1/09/525/016; 60 kapsulek twardych: EU/1/09/525/017; 112 kapsulek twardych: EU/1/09/525/018; 200 kapsulek twardych: EU/1/09/525/049; 250 kapsulek twardych: EU/1/09/525/019</p> <p style="text-align: center;">6 mg:</p> <p>28 kapsulek twardych: EU/1/09/525/020; 30 kapsulek twardych: EU/1/09/525/021; 56 kapsulek twardych: EU/1/09/525/022; 60 kapsulek twardych: EU/1/09/525/023; 112 kapsulek twardych: EU/1/09/525/024; 200 kapsulek twardych: EU/1/09/525/050; 250 kapsulek twardych: EU/1/09/525/025</p> <p>1,5 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej):</p> <p>14 x 1 EU/1/09/525/026; 28 x 1 EU/1/09/525/027 30 x 1 EU/1/09/525/028 56 x 1 EU/1/09/525/029 60 x 1 EU/1/09/525/030 112 x 1 EU/1/09/525/031</p> <p>3 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej):</p> <p>28 x 1 EU/1/09/525/032 30 x 1 EU/1/09/525/033 56 x 1 EU/1/09/525/034 60 x 1 EU/1/09/525/035 112 x 1 EU/1/09/525/036</p> <p>4,5 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej):</p> <p>28 x 1 EU/1/09/525/037 30 x 1 EU/1/09/525/038 56 x 1 EU/1/09/525/039</p>	<p>6 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): 15.05.2009 rok</p>
--	--	---

10.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych



			<p>60 x 1 EU/1/09/525/040 112 x 1 EU/1/09/525/041 6 mg (tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej): 28 x 1 EU/1/09/525/042 30 x 1 EU/1/09/525/043 56 x 1 EU/1/09/525/044 60 x 1 EU/1/09/525/045 112 x 1 EU/1/09/525/046</p> <p>1,5 mg (kapsułki twarde): bd. 3 mg (kapsułki twarde): bd. 4,5 mg (kapsułki twarde): bd. 6 mg (kapsułki twarde): bd.</p> <p>3 mg (kapsułki twarde): 17494 4,5 mg (kapsułki twarde): 17495 6 mg (kapsułki twarde): 17496</p> <p>1,5 mg (kapsułki twarde): 16644 3 mg (kapsułki twarde): 16645 4,5 mg (kapsułki twarde): 16646 6 mg (kapsułki twarde): 16647</p> <p>1,5 mg (kapsułki twarde): EU/1/11/693/001 EU/1/11/693/002 EU/1/11/693/003 EU/1/11/693/004 3 mg (kapsułki twarde): EU/1/11/693/005 EU/1/11/693/006 EU/1/11/693/007 EU/1/11/693/008 4,5 mg (kapsułki twarde): EU/1/11/693/009 EU/1/11/693/010 EU/1/11/693/011 EU/1/11/693/012 6 mg (kapsułki twarde): EU/1/11/693/013 EU/1/11/693/014 EU/1/11/693/015 EU/1/11/693/016</p>		
Ristidic® [101], [102], [103], [104]		ICN Polfa Rzeszów S.A., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów, Polska		Bd.	
Rivaldo® [122], [123], [124]		Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Polska			16.11.2010 rok
Rivastigmin Orion® [105], [106], [107], [108]		Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finlandia			12.04.2010 rok
Rivastigmine Actavis® [125]		Actavis Group PTC ehf., reykvíkurvegur 76-78, 220 Hafnarforour, Islandia			16.06.2011 rok
Rivastigmine Mylan® [109], [110], [111],		Mylan S.A.S., 117 Allée des Parcs, 69800			16.11.2010 rok

Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[112]	Saint-Priest, Francja	3 mg (kapsułki twarde): 17514 4,5 mg (kapsułki twarde): 17515 6 mg (kapsułki twarde): 17516	
Rivastigmine Teva Pharma® [113], [114], [115], [116]	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska	1,5 mg (kapsułki twarde): bd. 3 mg (kapsułki twarde): bd. 4,5 mg (kapsułki twarde): bd. 6 mg (kapsułki twarde): bd.	bd.
Rivastigmine Teva®** [117]		2 mg/ml (roztwór): 16418	09.02.2010 rok
Symelon® [118], [119], [120], [121]	SymPhar Sp. z o.o., ul. Włoska 1, 00-777 Warszawa, Polska	1,5 mg (kapsułki twarde): 17118 3 mg (kapsułki twarde): 17119 4,5 mg (kapsułki twarde): 17120 6 mg (kapsułki twarde): 17121	26.08.2010 rok
Rivastigmin NeuroPharma® [155]	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Straße 23, 40764 Lagenfeld, Niemcy	1,5 mg (kapsułki twarde): 20240 3 mg (kapsułki twarde): 20241 4,5 mg (kapsułki twarde): 20242 6 mg (kapsułki twarde): 20243	12.06.2012

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Ocena Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.