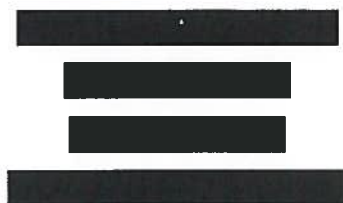




**Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny)
stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o
umiarkowanym lub ciężkim nasileniu**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, lipiec 2014

OLISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną 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 klinicznej</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>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów Polska</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	5
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	6
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	8
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	8
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	8
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	9
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	10
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	11
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	13
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	14
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	14
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	16
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	17
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	20
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	21
4.1. WSTĘP	21
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	22
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY (PRODUKT LECZNICZY MEMABIX®, ROZTWÓR DOUSTNY) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU	25
6. BIORÓWNOWAŻNOŚĆ RÓŻNYCH POSTACI CHLOROWODORKU MEMANTYNY.....	25
7. PODSUMOWANIE ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY (PRODUKT LECZNICZY MEMABIX®, ROZTWÓR DOUSTNY) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU	26
8. BIBLIOGRAFIA	28
9. SPIS TABEL, SCHEMATÓW	53
10. ANEKS	54
10.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	54
10.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	68

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Leczenie objawowe
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChE	ang. <i>Cholinesterase</i> ; Cholinesteraza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
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
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRZ-9201	Akronim badania dotyczącego biorównoważności memantyny w postaci roztworu i tabletek
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceniająca wiarygodność badań obserwacyjnych
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [419]
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.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) względem chlorowodoru donepezylu, rywastygminy lub placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [417], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [418] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [419].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 22 randomizowanych badań klinicznych [1]-[18], [56]-[57], [73]-[95] (opisanych w 43 referencjach), 42 badania o niższej wiarygodności [97]-[152] (opisanych w 56 referencjach), 9 badań nieopublikowanych [153]-[161], 5 publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [162]-[166], 88 opracowań (badań) wtórnych [167]-[261] (opisanych w 95 referencjach).
- III. W ramach przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania memantyny w postaci roztworu doustnego. Z tego powodu uwzględniono w niniejszym opracowaniu badanie kliniczne o akronimie MRZ-9201, którego wyniki opublikowano w raporcie EMA [96], oceniające biorównoważność roztworu doustnego memantyny w porównaniu do tabletek powlekanych podawanych w tej samej dawce (20 mg/dobę) w populacji zdrowych ochotników. Wyniki uzyskane przez ochotników stosujących memantynę w postaci roztworu doustnego były **porównywalne** ($p > 0,05$) względem wyników uzyskanych przez osoby stosujące memantynę w formie tabletek powlekanych w zakresie takich parametrów jak: maksymalne stężenie leku w osoczu krwi, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu, okres półtrwania leku i wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do nieskończoności. **Podsumowując**, uzyskane wyniki wskazują na biorównoważność memantyny w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych.
- IV. Ze względu na fakt, że w wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych, w których stosowano memantynę w postaci roztworu doustnego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz na wykazanie biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek [96], **niniejszą analizę oparto o wyniki i wnioski zawarte w Analizie klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej)** [421].
- V. Wyniki i wnioski zawarte w Analizie klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego opracowania w zakresie analizy:
 - bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10],
 - bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [15],
 - bezpośredniego porównania memantyny z donepezylem i rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73] (w badaniu oceniano wpływ leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa stosowanych leków, z tego względu w niniejszym opracowaniu uwzględniono również wyniki porównań pośrednich memantyny z donepezylem i rywastygminą z zakresu oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny pacjentów oraz profil bezpieczeństwa analizowanych leków),

- pośredniego porównania memantyny z donepezylem (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18],
- pośredniego porównania memantyny z rywastygminą (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowodorek donepezylu) [74]-[79],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowodorek donepezylu) [80]-[81],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (chlorowodorkiem donepezylu, rywastygminą, galantaminą) [82], [83]-[84], [85]-[86],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (chlorowodorkiem donepezylu, rywastygminą, galantaminą) [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95].

VI. Wyniki i wnioski zawarte w Analizie klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego opracowania również w zakresie analizy efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) memantyny stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w oparciu o: badania o niższej wiarygodności [97]-[152], dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa [162]-[166], opracowania (badania) wtórne [167]-[261] i badania nieopublikowane [153]-[161].

VII. **Podsumowując**, memantyna (chlorowodorek memantyny) jest istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsza od placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, poprawiając ich zdolności poznawcze, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności oraz ogólny stan kliniczny pacjentów, zarówno gdy jest stosowana w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej (z inhibitorem cholinesterazy). Ponadto, memantyna jest równie skuteczna w porównaniu do donepezylu i rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Memantyna była również dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa był jedynie nieco gorszy od placebo.

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej (AK)
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej (AK)



1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w porównaniu do chlorowodorku donepezylu, rywastygminy lub placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej (z inhibitorem cholinesterazy).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [417], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [418] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [419].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [417] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),*
- *European Medicines Agency (EMA),*
- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 31.10.2013-12.06.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 31.10.2013-12.06.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu,

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (z inhibitorem cholinesterazy),
- komparatory/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): chlorowoderek donepezylu, rywastygmina lub placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe (ang. *Best Supportive Care*; BSC) w umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera oraz placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe w ciężkim nasileniu choroby Alzheimera,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: oceną zdolności poznawczych, oceną codziennego funkcjonowania, oceną zachowania, ogólną oceną kliniczną, zmianami w mózgu, rezygnacją z udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności leczenia, jakością życia) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem 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),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania chlorowodorku memantyny względem wybranych komparatorów – chlorowodorku donepezylu, rywastygminy lub placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego (BSC) w umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera oraz placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego w ciężkim przebiegu nasileniu choroby Alzheimera, w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej (z inhibitorem cholinesterazy),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania chlorowodorku memantyny względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) chlorowodorku memantyny z wybranym komparatorem

(refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie chlorowodorku memantyny i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [417].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [533] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) [537], rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* [418] oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [417]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu

wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [534]-[536].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie nie-gorszy (ang. *non-inferiority*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami [504], [506], [507].

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [511].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich

wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [526]-[532].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [528] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [529]-[532].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej [501]-[510].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [420].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (z inhibitorem cholinesterazy).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi chlorowodorek donepezylu, rywastygmina lub placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe (BSC) w umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera oraz placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe (BSC) w ciężkim nasileniu choroby Alzheimera.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - ocena zdolności poznawczych,
 - ocena codziennego funkcjonowania,
 - ocena zachowania,
 - ogólna ocena kliniczna,
 - zmiany w mózgu,
 - rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności leczenia,
 - jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – 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.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Memantyna vs placebo	Bezpośrednie	-	[1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna vs placebo	Bezpośrednie	-	[11]-[12], [13]-[14], [15]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna vs donepezyl	Bezpośrednie	-	[73]^
		Pośrednie	Placebo	[11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna vs rywastygmina	Bezpośrednie	-	[73]^
		Pośrednie	Placebo	[11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl	Bezpośrednie	-	[74]-[79]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl	Bezpośrednie	-	[80]-[81]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Memantyna + inhibitor ChE vs placebo + inhibitor ChE	Bezpośrednie	-	[82], [83]-[84], [85]-[86]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna + inhibitor ChE vs placebo + inhibitor ChE	Bezpośrednie	-	[87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]
Badania o niższej wiarygodności				
Randomizowane badania kliniczne (niepełniające w pełni założeń analizy)				
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna vs donepezyl	Bezpośrednie	-	[100]

Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja	
Badania kliniczne z grupą kontrolną - prospektywne				
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Memantyna	Bezpośrednie	[101], [102]
	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Memantyna	Bezpośrednie	[103]
		Memantyna vs donepezyl vs rywastygmina	Bezpośrednie	[104]
		Memantyna + inhibitory ChE vs inhibitory ChE vs brak leczenia	Bezpośrednie	[105]-[107], [108]
		Memantyna vs inhibitory ChE vs brak leczenia	Bezpośrednie	[109]-[110], [111]
Memantyna + rywastygmina vs placebo	Bezpośrednie	[112]-[113]		
Badania kliniczne z grupą kontrolną - retrospektywne				
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Kontynuacje badań RCT	Memantyna vs donepezyl vs memantyna + inhibitory ChE	Bezpośrednie	[143]
		Memantyna	Bezpośrednie	[142]
		Memantyna	Bezpośrednie	[144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152]
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Bez grupy kontrolnej – prospektywne	Memantyna	Bezpośrednie	[114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140]
		Memantyna	Bezpośrednie	[141]
		Memantyna	Bezpośrednie	[144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152]
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Opis przypadku/ opisy przypadków	Memantyna	Bezpośrednie	[144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152]
		Memantyna	Bezpośrednie	[141]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov)				
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Protokoły badań	Memantyna	Bezpośrednie	[153]-[161]
Ocena biorównoważności roztworu doustnego i tabletek powlekanych				
Zdrowi ochotnicy	Raport EMA	Memantyna	Bezpośrednie	[96]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z chorobą Alzheimera	EMA (CHPL)	Memantyna	Bezpośrednie	[162]
	Raporty FDA	Memantyna	Bezpośrednie	[163]
	Inne dowody naukowe (badania)	Memantyna	Bezpośrednie	[164], [165]

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne) Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , <i>URPL</i> , <i>Health Canada</i>	[166]
Opracowania (badania) wtórne		
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Raporty HTA	[167]- [180][179]
	Przeglądy systematyczne	[181]-[218]
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą	[219]-[234]
	Meta-analizy	[235]-[248]
	Analizy zbiorcze	[249]-[261]
Memantyna		

^ badanie [73] dotyczyło jedynie wpływu leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa i skuteczności memantyny z wybranymi komparatorami (donepezylem i rywastygmina) uzupełniono wynikami porównania pośredniego w zakresie wpływu leczenia na zdolności poznawcze i stan kliniczny oraz profil bezpieczeństwa w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera.

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych stosowano memantynę w postaci tabletek powlekanych lub nie ma informacji w jakiej postaci zastosowano lek (patrz. Aneks, rozdz. 14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421]). Jedynie w badaniu [104] niewielki odsetek pacjentów stosował memantynę w formie roztworu doustnego, a pozostali chorzy w postaci tabletek powlekanych, wyniki jednak podano wspólnie.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY (PRODUKT LECZNICZY MEMABIX®, ROZTWÓR DOUSTNY) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których analizowano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) memantyny (chlorowodorek memantyny) stosowanej w postaci roztworu doustnego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W związku z powyższym uwzględniono badanie dotyczące biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek powlekanych, przedstawione w raporcie EMA [96].

6. BIORÓWNOWAŻNOŚĆ RÓŻNYCH POSTACI CHLOROWODORKU MEMANTYNY

Biorównoważność roztworu doustnego memantyny (chlorowodorku memantyny) w porównaniu do tabletek podawanych w tej samej dawce wykazano w nieopublikowanym badaniu o akronimie MRZ-9201. Z tego względu w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki i wnioski zawarte w raporcie EMA dotyczącym produktu leczniczego Ebixa® [96], zawierającego chlorowodorek memantyny.

W ramach wspomnianego nieopublikowanego badania o akronimie MRZ-9201 memantynę w dawce 20 mg/dobę w postaci: roztworu doustnego, tabletek powlekanych lub tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, podano 12 zdrowym ochotnikom (mężczyznom). Wszyscy ochotnicy przyjmowali każdą z form memantyny przez okres 2 tygodni. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu dotyczące roztworu doustnego i tabletek powlekanych [96].

Tabela 2. Biorównoważność (ciągłe punkty końcowe) memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek powlekanych [96].

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

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** Dane pochodzące z publikacji referencyjnej [96]. [^] $AUC_{(0-\infty)}$ - pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do nieskończoności. ^{^^} Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi. ^{^^^} Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu krwi. ^{^^^^} Okres półtrwania leku.

6. Biorównoważność różnych postaci chlorowodoru memantyny

7. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej chlorowodoru memantyny (produkt leczniczy Memabix[®], roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu



Wyniki uzyskane przez zdrowych ochotników stosujących memantynę w postaci roztworu doustnego były **porównywalne** ($p > 0,05$) względem wyników uzyskanych przez ochotników stosujących memantynę w formie tabletek powlekanych w zakresie: wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do nieskończoności, maksymalnego stężenia leku w osoczu, czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu oraz okresu półtrwania leku.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na biorównoważność memantyny w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY (PRODUKT LECZNICZY MEMABIX[®], ROZTWÓR DOUSTNY) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU

Ze względu na fakt, że w wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których stosowano memantynę (chlorowodorek memantyny) w postaci roztworu doustnego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz wykazanie biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek powlekanych przedstawione w publikacji [96], niniejszą analizę oparto o wyniki i wnioski zawarte w Analizie klinicznej produktu leczniczego Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421].

Wyniki i wnioski zawarte w Analizie klinicznej produktu leczniczego Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego opracowania w zakresie analizy:

- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [15],
- bezpośredniego porównania memantyny z donepezylem i rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73] (w badaniu oceniano wpływ leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa stosowanych leków, z tego względu w niniejszym opracowaniu uwzględniono również wyniki porównań pośrednich memantyny z donepezylem i rywastygminą z zakresu oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny pacjentów oraz profil bezpieczeństwa analizowanych leków),

- pośredniego porównania memantyny z donepezylem (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18],
- pośredniego porównania memantyny z rywastygminą (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [56], [57],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowodorek donepezylu) [74]-[79],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowodorek donepezylu) [80]-[81],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (chlorowodorkiem donepezylu, rywastygminą, galantaminą) [82], [83]-[84], [85]-[86],
- bezpośredniego porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (chlorowodorkiem donepezylu, rywastygminą, galantaminą) [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95].

Wyniki i wnioski zawarte w Analizie klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego opracowania również w zakresie analizy efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) memantyny stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w oparciu o: badania o niższej wiarygodności [97]-[152], dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa [162]-[166], opracowania (badania) wtórne [167]-[261] i badania nieopublikowane [153]-[161].

8. BIBLIOGRAFIA

(Ze względu na fakt, że niniejsze opracowanie opiera się na podstawie Analizy klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421], poniżej przedstawiono bibliografię z tamtej analizy w celu zachowania tej samej numeracji referencji).

A. Pierwotne badania kliniczne

Randomizowane badania kliniczne

Memantyna vs placebo/ brak leczenia/ BSC – porównanie bezpośrednie (monoterapia)

- [1] Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C i wsp. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012; 366(10): 893-903.
- [2] Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C i wsp. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012; 366(10): 893-903. – załącznik.
- [3] Jones R, Sheehan B, Phillips P, Juszczak E i wsp. DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease - a multicentre RCT. *Trials.* 2009; 24(10): 57.
- [4] Howard R, Phillips P, Johnson T, O'Brien J i wsp. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2011; 26: 812-817.
- [5] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00866060>, czerwiec 2014.
- [6] Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F i wsp. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1333-41.
- [7] Rive B, Vercelletto M, Damier FD, Cochran J, François C. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004; 19(5): 458-64.
- [8] Wang T, Huang Q, Reiman EM, Chen K i wsp. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: A 24-week, randomized, clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2013; 33(5): 636-642.
- [9] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00800709>, czerwiec 2014.
- [10] van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Resnick EM i wsp. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007; 21(2): 136-43.
- [11] Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR i wsp. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: A 24-week randomized, controlled trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2006; 14(8): 704-715.
- [12] Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007; 21(1): 60-4.
- [13] Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2008; 13(1): 97-107.
- [14] Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2007; 11(4): 471-9. (Corrected and republished in *J Alzheimers Dis.* 2008; 13(1): 97-107.
- [15] Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner B i wsp. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(12): 1312-7.

Donepezyl vs placebo / brak leczenia/ BSC – porównanie bezpośrednie (monoterapia)

- [16] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology.* 1998; 50(1): 136-45.

- [17] Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(11): 2003–11.
- [18] Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F i wsp. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: a 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000; 11: 299–313.
- [19] Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T i wsp. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(5): 399-407.
- [20] Black SE, Doody R, Li H, McRae T i wsp. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69(5): 459-69.
- [21] Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L i wsp.; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006; 367(9516): 1057-65.
- [22] Jelic V, Haglund A, Kowalski J, Langworth S, Winblad B. Donepezil treatment of severe Alzheimer's disease in nursing home settings. A responder analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008; 26(5): 458-466.
- [23] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B i wsp. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease [published erratum appears in *Neurology* 2001; 57: 2153]. *Neurology* 2001; 57(4): 613–20.
- [24] Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B i wsp. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 347–54.
- [25] Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B i wsp. Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2002; 14(4): 389-404.
- [26] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B i wsp.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(6): 737-44.
- [27] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B i wsp. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: A subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005; 20(6): 559-569.
- [28] Schwam E, Xu Y. Cognition and function in Alzheimer's disease: identifying the transitions from moderate to severe disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 29(4): 309-16.
- [29] Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P i wsp.; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(14): 1382-92.
- [30] Ballard C, Brown R, Fossey J, Douglas S i wsp. Brief psychosocial therapy for the treatment of agitation in Alzheimer disease (the CALM-AD trial). *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17(9): 726-33.
- [31] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00142324>, czerwiec 2014.
- [32] Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(12): 1590-9.
- [33] Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR i wsp. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients [published erratum appears in *Neurology* 2001; 57: 1942]. *Neurology* 2001; 57(3): 481–8.
- [34] Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y i wsp. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006; 20(4): 311–25.
- [35] Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 981–5.
- [36] AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105–15.

- [37] AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2008; 7(1): 41-49.
- [38] Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT i wsp. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Int Med*. 1998; 158(9): 1021-31.
- [39] Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F i wsp.; Donepezil Nordic Study Group. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001; 57(3): 489-95.
- [40] Wimo A, Winblad B, Shah SN, Chin W i wsp. Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(8): 1221-5.
- [41] Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S i wsp. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2004; 63(2): 214-19.
- [42] Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S i wsp. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10(3): 237-44.
- [43] Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T i wsp. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol*. 2000; 57(1): 94-9.
- [44] Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C i wsp. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003; 11(2): 169-77.
- [45] Andersen F, Viitanen M, Halvorsen DS, Straume B i wsp. The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. *BMC Neurol*. 2012; 12: 59.
- [46] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00443014>, czerwiec 2014.
- [47] Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Lladó A, Bosch B i wsp. Donepezil treatment stabilizes functional connectivity during resting state and brain activity during memory encoding in Alzheimer's disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33(2): 199-205.
- [48] Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guillemainault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest*. 2008; 133(3): 677-83.
- [49] dos Santos Moraes WA, Poyares DR, Guillemainault C, Ramos LR i wsp. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep*. 2006; 29(2): 199-205.
- [50] Burns A, Perry E, Holmes C, Francis P i wsp. A double-blind placebo-controlled randomized trial of Melissa officinalis oil and donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; 31(2): 158-64.
- [51] Kemp PM, Holmes C, Hoffmann S, Wilkinson S i wsp. A randomised placebo controlled study to assess the effects of cholinergic treatment on muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2003; 74(11): 1567-1570.
- [52] Winstein CJ, Bentzen KR, Boyd L, Schneider LS. Does the cholinesterase inhibitor, donepezil, benefit both declarative and non-declarative processes in mild to moderate Alzheimer's disease? *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4(3): 273-6.
- [53] Rogers SL, Friedhoff LT, Apter JT, Richter RW i wsp. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia*. 1996; 7(6): 293-303.
- [54] Peng DT, Xu XH, Wang LN. Efficiency and safety assessment of donepezil for treating mild and moderate Alzheimer disease. *Chin J Clin Rehabil*. 2005; 9(13): 170-2.
- [55] Peng D, Xu X, Hou Q. The safety and efficacy of Aricept in patients with Alzheimer's disease. *Chinese Journal of Neurology*. 2002; 35(1): 19-21.

Rywastygmina vs placebo / brak leczenia/ BSC – porównanie bezpośrednie (monoterapia)

- [56] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G i wsp. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2007; 22: 456-467.
- [57] Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(10): 1056-63.

- [58] Karaman Y, Erdogan F, Koseoglu E, Turan T, Ersoy AO. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2005; 19(1): 51-6.
- [59] Mahlberg R, Walther S, Eichmann U, Track F, Kunz D. Effects of rivastigmine on actigraphically monitored motor activity in severe agitation related to Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007; 45(1): 19-26.
- [60] Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Haghghi AB. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 484-7.
- [61] Corey-Bloom JR, Anand JV, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*. 1998; 1(2): 55-65.
- [62] Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *European journal of neurology*. 2000; 7(2): 159-69.
- [63] Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S i wsp. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999; 318(7184): 633-8.
- [64] Rösler M, Dennler H, Retz W, Gastpar W. A double-blind placebo controlled study of ENA 713 in Alzheimer's disease (DAT). *Pharmacopsychiatry*. 1997; 30: 212.
- [65] Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon(TM)). *European Journal of Neurology*. 1999; 6(4): 423-429.
- [66] Agid Y, Dubois B, Anand R, Gharabawi G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Current Therapeutic Research*. 1998; 59(12): 837-845.
- [67] Sramek JJ, Anand R, Wardle TS, Irwin P i wsp. Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life sciences*. 1996; 58(15): 1201-7.
- [68] Cutler NR, Sramek JJ, Anand R. Safety and tolerance of ENA 713 in patients with Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. 1995; 37(9): 643.
- [69] Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G i wsp. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2001; 4(3): 223-30.
- [70] Tai CT, Liu CK, Sung SM, Pai MC, Hsu CY. The safety and efficacy of Exelon in Alzheimer's patients: A multicentre, randomized, 26-week study in Taiwan. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2000; 3(Suppl 1): S356.
- [71] Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S i wsp. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: Randomised double blind placebo controlled trial. *British Medical Journal*. 2005; 330(7496): 874-877.
- [72] Xie Z-X, Meng X-D. Effect of Exelon in ameliorating the cognitive function and psychological behavior of patients with Alzheimer disease. *Zhongguo Linchuang Kangfu*. 2005; 9(24): 18-9.

Memantyna vs donepezyl vs rywastygmina – porównanie bezpośrednie (monoterapia)

- [73] Cumbo E, Ligori LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014; 39(3): 477-85.

Memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl – porównanie bezpośrednie (terapia skojarzona)

- [74] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM i wsp. Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2004; 291(3): 317-324.

- [75] van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(5): 428-37.
- [76] Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006; 67(1): 57-63.
- [77] Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20(4): 255-62.
- [78] Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20(4): 263-8.
- [79] Wirth Y, Rive B. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease patients already receiving donepezil. *European Journal of Neurology*. 2012; 19(SUPPL.1): 474.

Memantyna + inhibitor ChE vs placebo + inhibitor ChE – porównanie bezpośrednie (terapia skojarzona)

- [80] Ashford JW, Adamson M, Beale T, La D i wsp. MR spectroscopy for assessment of memantine treatment in mild to moderate Alzheimer dementia. *J Alzheimers Dis*. 2011; 26(Suppl 3): 331-6.
- [81] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00255086>, czerwiec 2014.
- [82] Lorenzi M, Beltramello A, Mercuri NB, Canu E i wsp. Effect of memantine on resting state default mode network activity in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2011; 28(3): 205-17.
- [83] Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*. 2013; 25(6): 919-927.
- [84] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00857649>, czerwiec 2014.
- [85] Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH i wsp. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7(5): e35185.
- [86] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00371059>, czerwiec 2014.
- [87] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. 2008; 5(1): 83-9.
- [88] Wilkinson D, Fox NC, Barkhof F, Phul R, Lemming O, Scheltens P. Memantine and brain atrophy in alzheimer's disease: A 1-year randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 29(2): 459-469.
- [89] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00862940>, czerwiec 2014.
- [90] Saxton J, Hofbauer RK, Woodward M, Gilchrist NL i wsp. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. *J Alzheimers Dis*. 2012; 28(1): 109-18.
- [91] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00469456>, czerwiec 2014.
- [92] Dysken MW, Guarino PD, Vertrees JE, Asthana S i wsp. Vitamin E and memantine in Alzheimer's disease: Clinical trial methods and baseline data. *Alzheimer's and Dementia*. 2014; 10: 36-44.
- [93] Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE i wsp. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(1): 33-44.
- [94] Dysken MW, Guarino PD, Vertrees H, Love SB i wsp. A randomized clinical trial of vitamin E and memantine in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2008; 4(4 Suppl.): T780.
- [95] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00235716> (wyniki), czerwiec 2014.

Badanie biorównoważności memantyny – roztwór doustny vs tabletki powlekane

- [96] Raport EMA zawierający wyniki badania dotyczącego biorównoważności różnych postaci memantyny (produkt leczniczy Ebixa®).

B. Badania o niższej wiarygodności

Kontynuacje badań włączonych do analizy klinicznej

- [97] Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F i wsp. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006; 63(1): 49-54.
- [98] Ott BR, Blake LM, Kagan E, Resnick M. Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2007; 254(3): 351-8.
- [99] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00857233>, czerwiec 2014.

Badania RCT, które nie odpowiadały w pełni założeniom analizy klinicznej

- [100] Hu HT, Zhang ZX, Yao JL, Yu HZ i wsp. Clinical efficacy and safety of akatinol memantine in treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a donepezil-controlled, randomized trial. *Zhonghua nei ke za zhi [Chinese Journal of Internal Medicine].* 2006; 45(4): 277-80.
- [101] Waldemar G, Hyvärinen M, Josiassen MK, Kørner A i wsp. Tolerability of switching from donepezil to memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23(9): 979-81.
- [102] Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22(3): 258-62.

Badania prospektywne z grupą kontrolną

- [103] Dautzenberg PL, Wouters CJ, Bootsma JE. Observations from a 14-week open-label trial with memantine suggest variable response on behavioral symptoms and cognition, depending on former treatment of AD. *Int Psychogeriatr.* 2006; 18(1): 179-81.
- [104] Sevilla C, Jiménez Caballero PE, Alfonso V, Gonzalez-Adalid M. Current treatments of Alzheimer disease: are main caregivers satisfied with the drug treatments received by their patients? *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 28(3): 196-205.
- [105] Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J i wsp. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(6): 600-607.
- [106] Lopez OL, Becker JT, Klunk W, Saxton J i wsp. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer;s disease over the last two decades: I. *Neurology.* 2000; 55(12): 1854-62.
- [107] Lopez OL, Becker JT, Klunk W, Saxton J i wsp. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer;s disease over the last two decades: II. *Neurology.* 2000; 55(12): 1863-9.
- [108] Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008; 22(3): 209-221.
- [109] Beuachet O, Launay CP, Allali G, Watfa G i wsp. Anti-dementia drugs and changes in gait: a pre-post quasi-experimental pilot study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 184.
- [110] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01315704>, czerwiec 2014.
- [111] Beauchet O, Allali G, Launay C, Fantino B, Annweiler C. Does memantine improve the gait of individuals with Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 2181-2.
- [112] Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B i wsp. Domain-specific improvement of cognition on memantine in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23: 301-6.
- [113] Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B i wsp. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006; 8: 258-63.

Badania prospektywne bez grupy kontrolnej

- [114] Holthoff V, Ferris S, Gauthier S, Ihl R i wsp. Memantine effects measured with the Relevant Outcome Scale for Alzheimer's disease in an open-label, single-arm, multicenter clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(2): 164-72.
- [115] Holthoff VA, Ferris S, Ihl R, Robert P i wsp. Validation of the relevant outcome scale for Alzheimer's disease: a novel multidomain assessment for daily medical practice. *Alzheimers Res Ther*. 2011; 3(5): 27.
- [116] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00804271>, czerwiec 2014.
- [117] Herrmann N, Cappell J, Eryavec GM, Lanctôt KL. Changes in nursing burden following memantine for agitation and aggression in long-term care residents with moderate to severe Alzheimer's disease: an open-label pilot study. *CNS Drugs*. 2011; 25(5): 425-33.
- [118] Benhabib H, Lanctôt KL, Eryavec GM, i wsp. Responsiveness of the QUALID to improved neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Can Geriatr J*. 2013; 16(4): 180-5.
- [119] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00401167>, czerwiec 2014.
- [120] Schulz JB, Rainer M, Klünemann HH, Eryavec GM, Lanctôt KL. Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 16-week open-label trial. *J Alzheimers Dis*. 2011; 25(3): 463-75.
- [121] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00624026>, czerwiec 2014.
- [122] Paskavitz JF, Gunstad JJ, Samuel JE. Clock drawing and frontal lobe behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease: A rater-blinded study. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 2006; 21(6): 454-459.
- [123] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00649220> (protokół i wyniki badania), czerwiec 2014.
- [124] Weiner MW, Sadowsky C, Saxton J, Hofbauer RK. Magnetic resonance imaging and neuropsychological results from a trial of memantine in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(4): 425-35.
- [125] Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H i wsp. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(1): 110-8.
- [126] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00234637>, czerwiec 2014.
- [127] Olin JT, Bhatnagar V, Reyes P, Koumaras B i wsp. Safety and tolerability of rivastigmine capsule with memantine in patients with probable Alzheimer's disease: a 26-week, open-label, prospective trial (Study ENA713B US32). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25(4): 419-26.
- [128] Sultzer DL, Melrose RJ, Harwood DG, Campa O, Mandelkern MA. Effect of memantine treatment on regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18(7): 606-14.
- [129] Stamouli SS, Tzanakaki M, Giatas S, Georgiadis G i wsp. An open-label, multicenter observational study for patients with Alzheimer's disease treated with memantine in the clinical practice. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011; 1(1): 10-9.
- [130] Rainer M, Wuschitz A, Jagsch C, Erb C i wsp. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an observational post-marketing study. *J Neural Transm*. 2011; 118(8): 1255-9.
- [131] Schmidt R, Baumhackl U, Berek K, Brucke T i wsp. Memantine for treatment of behavioural disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in outpatient services in Austria. *Neuropsychiatr*. 2010; 24(2): 125-31.
- [132] Calabrese P, Essner U, Forstl H. Memantine (Ebixa) in clinical practice - results of an observational study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(2): 111-7.
- [133] Rütther E, Glaser A, Bleich S, Degner D, Willfang J. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33(3): 103-8.
- [134] Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M i wsp. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(6): 733-40.
- [135] Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, Scarmeas N i wsp. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2010; 24(4): 354-359.

- [136] Stern Y, Folstein M, Albert M, Richards M i wsp. Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). I. Study design, cohort description, and intersite comparisons. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1993; 7:3–21.
- [137] Richards M, Folstein M, Albert M, Bylsma F i wsp. Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). II. Neurological, psychiatric, and demographic influences on baseline measures of disease severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1993; 7:22–32.
- [138] Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B i wsp. Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004; 63:975–982.
- [139] Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18(2): 81-85.
- [140] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00551161> (protokół i wyniki badania), czerwiec 2014.

Badania obserwacyjne retrospektywne

- [141] Shega JW, Ellner L, Lau DT, Maxwell TL. Cholinesterase inhibitor and N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist use in older adults with end-stage dementia: a survey of hospice medical directors. *J Palliat Med.* 2009; 12(9): 779-83.
- [142] Fillit H, Hofbauer RK, Setyawan J, Tourkodimitris S i wsp. Memantine discontinuation and the health status of nursing home residents with Alzheimer's disease. *J Am Me Dir Assoc.* 2010; 11(9): 636-644.
- [143] Lazzeroni LC, Halbauer JD, Ashford JW, Noda A i wsp. Memantine is associated with longer survival than donepezil in a Veterans Affairs prescription database, 1997 to 2008. *J Alzheimers Dis.* 2013; 36(4): 791-8.

Opisy przypadków

- [144] Kwak YT, Han IW, Suk SH, Koo MS. Two cases of discontinuation syndrome following cessation of memantine. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9(2): 203-5.
- [145] Ferrara N, Corbi G, Capuano A, Filippelli A, Rossi F. Memantine-induced hepatitis with cholestasis in a very elderly patient. *Ann Intern Med.* 2008; 148(8): 631-2.
- [146] Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(5): 546.
- [147] Scharf SL, Parikh S, Dillon LC. Spontaneous bruising as a possible adverse reaction to memantine. *Intern Med J.* 2005; 35(9): 571-2.
- [148] Sleeper RB. Antipsychotic dose-sparing effect with addition of memantine. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(9): 1573-6.
- [149] Moellentint D, Picone C, Leadbetter E. Memantine-induced myoclonus and delirium exacerbated by trimethoprim. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(3): 443-7.
- [150] Papageorgiou SG, Kontaxis T, Antelli A, Kalfakis N. Exacerbation of myoclonus by memantine in a patient with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(4): 407-8.
- [151] Horikawa N, Yamada H, Uchimura N. Memantine-associated renal impairment in a patient with Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013; 67(2): 126.
- [152] Savić A, Mimica N. Two cases of loss of consciousness after long-term memantine treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14(5): 375-6. Horikawa N, Yamada H, Uchimura N. Memantine-associated renal impairment in a patient with Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013; 67(2): 126.

C. Badania nieopublikowane

- [153] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00120874>, czerwiec 2014.
- [154] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00097916>, czerwiec 2014.
- [155] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00703430>, czerwiec 2014.
- [156] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01849042>, czerwiec 2014.
- [157] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00334906>, czerwiec 2014.

- [158] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00954616>, czerwiec 2014.
[159] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00305903>, czerwiec 2014.
[160] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01921972>, czerwiec 2014.
[161] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02162251>, czerwiec 2014.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

ChPL

- [162] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny), 10 mg/ml.

FDA

- [163] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm374942.htm>, czerwiec 2014.

Inne doniesienia naukowe

Badanie przekrojowe

- [164] García-Alberca JM, Lara JP, Cruz B, Garrido V i wsp. Sleep disturbances in Alzheimer's disease are associated with neuropsychiatric symptoms and antidementia treatment. *J Nerv Ment Dis.* 2013; 201(3): 251-7.

Badanie retrospektywne

- [165] Babai S, Auriche P, Le-Louët H. Comparison of adverse drug reactions with donepezil versus memantine: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Therapie.* 2010; 65(3): 255-9.

Artykuły przeglądowe

- [166] Mimica N, Presecki P. Side effects of approved antidementives. *Psychiatr Danub.* 2009; 21(1): 108-13.

E. Opracowania (badania) wtórne

Raporty HTA

- [167] AHQR. Pharmacological treatment of dementia: summary. 2005.
[168] Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C i wsp. Pharmacological treatment of dementia. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Evidence Report/Technology Assessment No. 97. 2004.
[169] IQWiG (Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Memantine in alzheimer's disease. Executive summary of final report A05-19C. Veriosn 1.0. 08.07.2009.
[170] IQWiG (Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Responder analyses for memantine in Alzheimer's disease - Rapid report. Executive summary of final report A05-19C. Veriosn 1.0. 28.03.2011.
[171] Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions for Alzheimer's Disease, a rapid assessment Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 111C. 2009.
[172] Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R i wsp. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of technology appraisal no. 111): A systematic review and Economic model. *Health Technology Assessment.* 2012; 16(21): 1-469.
[173] NICE. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. 2014.
[174] NICE. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of TA111): a systematic review and economic model. 2010.
[175] Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A i wsp. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technology Assessment.* 2006; 10(1): iii-160.
[176] Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Memantine for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 2005: 4.
[177] CADTH. Memantine in combination with cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: clinical effectiveness. 2008.
[178] CADTH. Memantine in combination with cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: clinical effectiveness and safety. 2012.

- [179] NHSC. Memantine for Alzheimer's disease and vascular dementia - horizon scanning review Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). New and Emerging Technology Briefing. 2001.
- [180] Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G i wsp. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: Systematic review and economic model. *Age and Ageing*. 2013; 42(1): 14-20. Article Number: afs165.

Przeglądy systematyczne

- [181] Cummings JL, Mackell J, Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement*. 2008; 4(1): 49-60.
- [182] Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. Memantine for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; NO: 1. Article Number: CD007657.
- [183] Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005; 293(5): 596-608.
- [184] Jones R.W. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010; 25(6): 547-553.
- [185] Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C i wsp. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: Evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Int Med*. 2008; 148: 379-97.
- [186] Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: A number needed to treat analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004; 19(10): 919-925.
- [187] Schmitt FA, Wichems CH. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 8(3): 158-169.
- [188] Heinen-Kammerer T, Rulhoff H, Nelles S, Rychlik R. Added therapeutic value of memantine in the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Clinical Drug Investigation*. 2006; 26(6): 303-314.
- [189] McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; NO: 2.
- [190] Rossom R, Adityanjee A, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*. 2004; 2(4): 303-312.
- [191] Olsen CE, Poulsen HD, Lublin HKF. Drug therapy of dementia in elderly patients. A review. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2005; 59(2): 71-77.
- [192] Robinson DM, Keating GM. Memantine: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*. 2006; 66(11): 1515-1534.
- [193] Lancot KL, Rajaram RD, Herrmann N. Therapy for Alzheimer's disease: How effective are current treatments? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009; 2(3): 163-180.
- [194] Parsons C, Hughes C, McGuinness B, Passmore P. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors and/or memantine in patients with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; NO: 4. Article Number: CD009081.
- [195] Beier MT. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: focus on early pharmacologic intervention. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(3): 399-411.
- [196] Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(1): 89-109.
- [197] Miller L.J. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consultant Pharmacist*. 2007; 22(9): 754-762.
- [198] Levy K, Lancôt KL, Farber SB, Li A, Herrmann N. Does pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease relieve caregiver burden? *Drugs Aging*. 2012; 29(3): 167-79.
- [199] Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009; 27(2): 164-172.
- [200] Smith M, Wells J, Borrie M. Treatment effect size of memantine therapy in Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2006; 20(3): 133-137.

- [201] Standridge JB. Current status and future promise of pharmacotherapeutic strategies for Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2005; 6(3): 194-9.
- [202] Standridge JB. Current status and future promise of pharmacotherapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2006 7(3 SUPPL.): S46-S51.
- [203] Kirby J, Green C, Loveman E, Clegg A i wsp. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. *Drugs and Aging.* 2006; 23(3): 227-240.
- [204] Puangthong U, Hsiung G-Y-R. Critical appraisal of the long-term impact of memantine in treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2009; 5(1): 553-561.
- [205] Modrego PJ. The effect of drugs for Alzheimer disease assessed by means of neuroradiological techniques. *Current Medicinal Chemistry.* 2006; 13(28): 3417-3424.
- [206] Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry.* 2007; 52(10): 620-629.
- [207] Hsiung G-YR, Feldman HH. Pharmacological treatment in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2008; 9(15): 2575-2582.
- [208] Standridge JB. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther.* 2004; 26(5): 615-30.
- [209] Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry.* 2007; 52(10): 630-646.
- [210] Salawu FK, Umar JT, Olokoba AB. Alzheimers disease: A review of recent developments. *Annals of African Medicine.* 2011; 10(2): 73-79. <http://www.annalsafrmed.org/article.asp?issn=1596-3519;year=2011;volume=10;issue=2;spage=73;epage=79;aulast=Salawu,czerwiec2014>.
- [211] Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL. Current and emerging drug treatment options for alzheimers disease: A systematic review. *Drugs.* 2011; 71(15): 2031-2065.
- [212] Gauthier S, Molinuevo JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013; 9(3): 326-31.
- [213] Riordan KC, Hoffman Snyder CR, Wellik KE, Caselli RJ i wsp. Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen which already includes stable donepezil therapy: a critically appraised topic. *Neurologist.* 2011; 17(2): 121-3.
- [214] Riverol M, Slachevsky A, Lopez OL. Efficacy and tolerability of a combination treatment of memantine and donepezil for alzheimer's disease: A literature review evidence. *European Neurological Journal.* 2011; 3(1): 15-19.
- [215] Fox C, Maidment ID, Boustani M, Katona C. Memantine combined with an acetyl cholinesterase inhibitor - Hope for the future? *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2006; 2(2): 121-125.
- [216] Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, i wsp. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: A review of clinical trials. *The Scientific World Journal.* 2013; Article Number: 925702.
- [217] Peng D, Yuan X, Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes. *J Clin Neurosci.* 2013; 20(11): 1482-5.
- [218] Woodward M. Aspects of communication in Alzheimer's disease: clinical features and treatment options. *Int Psychogeriatr.* 2013; 25(6): 877-85.

Przeglady systematyczne z meta-analiza

- [219] Tricco AC, Vandervaart S, Soobiah C, Lillie E i wsp. Efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev.* 2012; 1: 31.
- [220] Schauble B, Modha R, Wieffer H, Pietri G, Gaudig M. Efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors (AChIs) and memantine: Results of a recent systematic review and meta-analysis. *Neurodegenerative Diseases.* 2011; 8(SUPPL. 1).
- [221] Schauble B, Modha R, Wieffer HGP, Gaudig M. Establishing the comparative efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors (AChIs) and memantine using mixed treatment comparison. *Neurodegenerative Diseases.* 2011; 8(SUPPL. 1).
- [222] Yang Z, Zhou X, Zhang Q. Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2013; 36(3): 445-458.

- [223] Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J i wsp. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: A systematic meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008; 42(1): 32-38.
- [224] Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Kaufer DI i wsp. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2007; 24: 155-67.
- [225] Modha R, Wieffer H, Pietri G, Pueschner F, Gaudig M. Establishing the comparative efficacy of alzheimer's disease therapy through systematic review and comparative analysis. *Value in Health*. 2010; 13(7): A446.
- [226] Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(6): 1019-1031.
- [227] Orme M, Mitchell S, Lockhart I, Collins S. The efficacy of donepezil and memantine for treating behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in patients with alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Value in Health*. 2010; 13(7): A445.
- [228] McShane R, Schneider LS. Meta-analysis of memantine: Summary and commentary on the Cochrane Collaboration's systematic review. *Alzheimer's and Dementia*. 2005; 1(1): 67-71.
- [229] Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2011; 1(1): 212-27.
- [230] Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: A systematic review. *BMJ Open*. 2012; 2(3): Article Number: e000917.
- [231] Muayqil T, Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012; 2(1): 546-72.
- [232] Wang J, Yu J-T, Wang H-F, i wsp. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2014.
- [233] Tan CC, Yu JT, Wang HF, i wsp. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41: 615-31.
- [234] Beauchet O, Launay CP, Allali G, Annweiler C. Changes in Gait Variability with Anti-dementia Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2014; 28: 513-8.

Meta-analizy

- [235] Chen Y-C, Zhou X-H, Su R, Liu Y. Efficacy and safety of memantine versus donepezil for Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2012; 12(2): 209-215.
- [236] Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2007; 3(1): 7-17.
- [237] Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013; 35(2): 349-361.
- [238] Riepe M, Lemming O, Foerstl H, Frolich L i wsp. Efficiency of memantine - A metaanalysis of non-interventional studies in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011; 7(4 SUPPL. 1): S787-S788.
- [239] Ito K, Ahadiet S, Lockwood P, Tensfeldt T, Corrigan B. Meta-analysis for behavioral and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD) clinical trials. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2012; 16(9): 824-825.
- [240] Ruther E, Schnitker J, Janetzky W, Friede M. Efficacy of memantine in patients with Alzheimer's disease: Meta-analyses of 9 clinical trials. *Alzheimer's and Dementia*. 2011; 7(4 SUPPL. 1): S783.
- [241] Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe alzheimer's disease: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007; 24(1): 20-27.
- [242] Kani C, Pehlivanidis A, Papanikolaou K, Papadopoulou Daifoti Z. Dropouts due to other reasons than adverse events during clinical trials in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2009; 19(SUPPL. 3): S619-S620.

- [243] Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y i wsp. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: New analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2013; 5(1): Article Number: 6.
- [244] Molinuevo J.L. Lemming O. Wilkinson D. Effects of memantine in patients with moderate Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. *European Journal of Neurology*. 2012; 19(SUPPL.1): 470.
- [245] Molinuevo J.L. Clinical aspects on combination treatment in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2012; 19(SUPPL.1): 849.
- [246] Molinuevo JL, Lemming O, Wilkinson D. Effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. *European Journal of Neurology*. 2011; 18(SUPPL. 2): 79.
- [247] Gauthier S, Molinuevo J, Lemming O. Effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil: A meta-analysis. *Neurodegenerative Diseases*. 2011; 8(SUPPL. 1).
- [248] Agarwal S. Dutta S. Othman A. Model-based meta-analysis of the efficacy of cholinesterase inhibitors and memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease as assessed by adascog scores. *Alzheimer's and Dementia* (2013) 9:4 SUPPL. 1 (P292).

Analizy zbiorcze

- [249] Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 18(2): 227-32.
- [250] Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B i wsp. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's and Dementia*. 2009; 5(5): 369-374.
- [251] Winblad B, Gauthier S, Astrom D, Stender K. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2010; 14(9): 770-774.
- [252] Förstl H, Stamouli SS, Janetzky W, Galanopoulos A i wsp. Memantine in everyday clinical practice: a comparison of studies in Germany and Greece. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; 32(4): 267-72.
- [253] Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008; 14(2): 193-199.
- [254] Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(5): 459-64.
- [255] Hellweg R, Wirth Y, Janetzky W, Hartmann S. Efficacy of memantine in delaying clinical worsening in Alzheimer's disease (AD): Responder analyses of nine clinical trials with patients with moderate to severe AD. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012; 27(6): 651-656.
- [256] Mecocci P, Bladstrom A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: Post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009; 24(5): 532-538.
- [257] Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: A pooled data analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008; 23(5): 537-545.
- [258] Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(2): 138-45.
- [259] Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Meta-Analyses Using Realistic Definitions of Response. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2013; 37(1-2): 71-85.
- [260] Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(3): 341-8.
- [261] Nakamura Y, Kitamura S, Homma A. Efficacy and safety of memantine in people with moderate-to-severe Alzheimer's disease: Results of a pooled analysis of randomized, double-blind placebo-controlled trials in Japan. *Alzheimer's and Dementia* (2013) 9:4 SUPPL. 1 (P297).

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [262] Burke D, ACP Journal Club. Donepezil or memantine improved cognitive functioning in moderate-to-severe Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2012; 156(12): JC6-10.
- [263] Tariot PN. Cessation of donepezil is associated with clinical decline in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease compared to continuation of donepezil or addition or substitution of memantine. *Evidence-Based Medicine.* 2013; 18(2): 62-63.
- [264] Modrego PJ, Fayed N, Errea JM i wsp. Memantine versus donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized trial with magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol.* 2010; 17(3): 405-12.
- [265] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00505167>, czerwiec 2014.
- [266] Ashford JW, Adamson M, Beale T, La D i wsp. MR spectroscopy for assessment of memantine treatment in mild to moderate Alzheimer dementia. *Advances in Alzheimer's Disease.* 2011; 2: 599-604.
- [267] Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Potential long-term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer brains. *International Journal of Clinical Practice.* 2003; 57(9): 756-760.
- [268] Farlow M, Anand R, Messina J i wsp. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *European neurology.* 2000; 44(4): 236-41.
- [269] Farlow MR, Hake A, Messina J i wsp. Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Archives of neurology.* 2001; 58(3): 417-22.
- [270] Anand R, Hartman R, Graham S. Effects of alzheimer's disease severity on activities of daily living with long-term rivastigmine treatment. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2001; 49(4): S151.
- [271] Kumar V, Messina J, Hartman R, Anand R. Long-term cognitive benefits of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with vascular risk. *Proceedings of the 6th International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; 2000 Apr 5-8, Stockholm, Sweden.* 2000; PG: 215.
- [272] Rosler M, Dennler HJ, Retz W, Gastpar M. An International Study With Exelon in the Treatment of Alzheimer's Dementia. *Proceedings of the 4th Congress of the European Society for Clinical Neuropharmacology; 1997 Dec 2-4, Eilat, Israel.*
- [273] No listed authors. Prospective, randomised, multicentre, double-blind, parallel-groups, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of individual highest well-tolerated doses (range 2-12 mg/day) of SDZ ENA 713 given bid or tid in patients with mild to moderate probable Alzheimer's Disease. *South Australian Network For Research On Ageing (SANRA).* 2000.
- [274] Cutler N, Sramek J, Anand R. Safety and Tolerance of ENA 713 in Alzheimer's Disease (AD). *Proceedings of the 4th International Nice/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; 1996 Apr 10-14, Nice, France.* 1995.
- [275] Cutler N, Sramek J, Anand R. Safety and Tolerance of ENA 713 in Alzheimer's Disease (AD) CONFERENCE ABSTRACT. *8th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Venice, Italy. 30th September - 4th October, 1995.*
- [276] de Silva HA, Pathmeswaran A, Gunatilake SB. Efficacy of rivastigmine on activities of daily living in Sri Lankan patients with Alzheimer disease and on improving caregiver burden: a prospective study. *Ceylon Med J.* 2005; 50(3): 106-9.
- [277] Potkin SG, Anand R, Hartman R, Veach J, Grossberg G. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2002; 26(4): 713-720.
- [278] Farlow M, Potkin S, Koumaras B, Veach J, Mirski D. Analysis of outcome in retrieved dropout patients in a rivastigmine vs placebo, 26-week, Alzheimer disease trial. *Arch Neurol.* 2003; 60(6): 843-8.
- [279] Grossberg G, Irwin P, Satlin A, Mesenbrink P, Spiegel R. Rivastigmine in Alzheimer disease: Efficacy over two years. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2004; 12(4): 420-431.
- [280] Erder MH, Wilcox TK, Chen W-H, O'Quinn S i wsp. A new measure of caregiver burden in Alzheimer's disease: The caregiver-perceived burden questionnaire. *J. American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias.* 2012; 27(7): 474-482.

- [281] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00322153>, czerwiec 2014.
- [282] Froelich L, Andreasen N, Tsolaki M i wsp. Long-term treatment of patients with Alzheimer's disease in primary and secondary care: results from an international survey. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(12): 3059-68.
- [283] Gil P, Ayuso JLD, Marey JM, Anton M, Quilo CG. Variability in the diagnosis and management of patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: Results from the GALATEA multicentre, observational study. *Clinical Drug Investigation.* 2008; 28(7): 429-437.
- [284] Kyomen HH, Whitfield TH. Psychosis in the elderly. *Am J Psychiatry.* 2009; 166(2): 146-50.
- [285] Huey ED, Dustin IH, Overman GP, Mirza N, Sunderland T. Development of subtle psychotic symptoms with memantine: a case report. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(5): 658-9.
- [286] Mielke MM, Leoutsakos JM, Corcoran CD i wsp. Effects of Food and Drug Administration-approved medications for Alzheimer's disease on clinical progression. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(3): 180-7.
- [287] Sonde L, Johnell K. Is drug treatment for dementia followed up in primary care? A Swedish study of dementia clinics and referring primary care centres. *PLoS One.* 2013; 8(2): e57161.
- [288] Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(8): 1957-65.
- [289] Bloudek LM, Spackman DE, Veenstra DL, Sullivan SD. CDR state transition probabilities in Alzheimer's disease with and without cholinesterase inhibitor intervention in an observational cohort. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2011; 24(3): 599-607.
- [290] Herrmann N. Treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: Rationale and trial design. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2007; 34(SUPPL. 1) S103-S108.
- [291] Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999; 14(2): 135-46.
- [292] Nikisch G, Hertel A, Kiessling B i wsp. Three-year follow-up of a patient with early-onset Alzheimer's disease with presenilin-2 N141I mutation - case report and review of the literature. *Eur J Med Res.* 2008; 13(12): 579-84.
- [293] Ignatov I, Belden C, Jacobson S, Connor D i wsp. Possible Alzheimer's disease in an apolipoprotein E2 homozygote. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16(1): 35-8.
- [294] Gavrilova S, Seleznyova N, Kolykhalov I i wsp. Heterogeneity of Anti-dementia Drug Response in Alzheimer Type Dementia CONFERENCE ABSTRACT. SO: 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Venice, Italy. 30th September - 4th October, 1995. YR: 1995.
- [295] Hanney M, Prasher V, Williams N i wsp. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9815): 528-36.
- [296] Gorus E, Van Puyvelde K, Corremans V, Mets T. The use of acetyl cholinesterase inhibitors and memantine in nursing home residents. *Acta Clin Belg.* 2011; 66(5): 361-6.
- [297] Schneider LS, Insel PS, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol.* 2011; 68(1): 58-66.
- [298] Hernandez S, McClendon MJ, Zhou XH i wsp. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease: effect of race and demographic variables. *J Alzheimers Dis.* 2010; 19(2): 665-72.
- [299] Meeuwse EJ, Melis RJF, Van Der Aa GC, Goluke-Willemsse GAM. Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: Randomised controlled trial. *BMJ (Online).* 2012; 344: 7859. Article Number: e3086.
- [300] Devanand DP, Mintzer J, Schultz S, Sultzer D i wsp. The antipsychotic discontinuation in Alzheimer disease trial: Clinical rationale and study design. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2012; 20(4): 362-373.
- [301] Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B i wsp. Severe Impairment Battery Language scale: A language-assessment tool for Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's and Dementia.* 2009; 5(5): 375-379.
- [302] Kornhuber J, Schmidtke K, Frolich L, Pernecky R i wsp. Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2009; 27(5): 404-417.

- [303] Frölich L, Klinger T, Berger FM. Treatment with donepezil in Alzheimer patients with and without cerebrovascular disease. *J Neurol Sci.* 2002; 203-204: 137-9.
- [304] Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Batsman S i wsp. Donepezil in Alzheimer's disease: What to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2007; 23(3): 150-160.
- [305] Griffith P, Lichtenberg P, Goldman R, Payne-Parrish J. Safety and efficacy of donepezil in African Americans with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Journal of the National Medical Association.* 2006; 98(10): 1590-1597.
- [306] Frolich L, Klinger T, Berger FM. Treatment with donepezil in Alzheimer patients with and without cerebrovascular disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2002; 203-204: 137-139.
- [307] Lindesay J. An open label one-year extension of SDZ-ENA-713 studies B303, B304 and B305 to prospectively evaluate long-term safety, tolerability and efficacy of SDZ-ENA-713 in out-patients with probable Alzheimer's disease. *National Research Register.* 2000.
- [308] Hodges JR. Symptomatic efficacy and tolerability of SDZ ENA 713 in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Current Controlled Trials [www.controlled-trials.com].* 2000.
- [309] Rossor MN. SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *National Research Register.* 2000.
- [310] Hodges JR. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to assess the maximum tolerated dose and the efficacy of SDA ENA 713 in patients with Alzheimer's disease. *Current Controlled Trials [www.controlled-trials.com].* 2001.
- [311] Rossor MN. A prospective randomised mc double blind placebo controlled parallel group study of the effect of Exelon on the time to clinical diagnosis of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Current Controlled Trials [www.controlled-trials.com].* 2001.
- [312] Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D; Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005; 3(3): 137-48.
- [313] Marin D, Amaya K, Casciano R, Puder KL i wsp. Impact of Rivastigmine on Costs and on Time Spent in Caregiving for Families of Patients with Alzheimer's Disease. *International Psychogeriatrics.* 2003; 15(4): 385-398.
- [314] Wilkinson D. A review of the effects of memantine on clinical progression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012; 27(8): 769-76.
- [315] Doody RS. Refining treatment guidelines in Alzheimer's disease. *Geriatrics.* 2005; Suppl: 14-20.
- [316] Doody RS. Cholinesterase inhibitors and memantine: best practices. *CNS Spectr.* 2008; 13(10 Suppl 16): 34-5.
- [317] Porsteinsson AP, Cosman KM. Memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *Aging Health.* 2006; 2(6): 891-904.
- [318] Klafki H-W, Staufenbiel M, Kornhuber J, Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129(11): 2840-2855.
- [319] Riepe MW, Frolich L, Gertz H-J, Haupt M i wsp. Evidence based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Deutsches Arzteblatt.* 2006; 103(13): 705-709.
- [320] Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2004; 7(3): 351-369.
- [321] Mobius HJ, Stoffler A, Graham SM. Memantine hydrochloride: Pharmacological and clinical profile. *Drugs of Today.* 2004; 40(8): 685-695.
- [322] Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *Journal of the American Medical Association.* 2004; 292(23): 2901-2908.
- [323] Dominguez E, Chin TY, Chen CP, Wu TY. Management of moderate to severe Alzheimer's disease: focus on memantine. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011; 50(4): 415-23.
- [324] Tayeb HO, Yang HD, Price BH, Tarazi FI. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2012; 134(1): 8-25.
- [325] Massoud F, Léger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry.* 2011; 56(10): 579-88.
- [326] Lo D, Grossberg GT. Use of memantine for the treatment of dementia. *Expert Rev Neurother.* 2011; 11(10): 1359-70.

- [327] Popp J, Arlt S. Pharmacological treatment of dementia and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24(6): 556-61.
- [328] Mancuso C, Siciliano R, Barone E, Butterfield DA, Preziosi P. Pharmacologists and Alzheimer disease therapy: to boldly go where no scientist has gone before. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011; 20(9): 1243-61.
- [329] Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83(12): 1403-12.
- [330] Frölich L. S3 guidelines on dementia. Symptomatic therapy of dementia. *Nervenarzt*. 2010; 81(7): 796-8, 800-2, 804-6.
- [331] Daiello LA. Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update. *Med Health R I*. 2007; 90(6): 191-4.
- [332] Feldman HH, Gauthier S, Chertkow H, Conn DK i wsp. 2nd Canadian Conference on Antidementia Guidelines. Progress in clinical neurosciences: Canadian guidelines for the development of antidementia therapies: a conceptual summary. *Can J Neurol Sci*. 2006; 33(1): 6-26.
- [333] Bright-Long L. Alzheimer's treatment in nursing homes: room for improvement. *J Am Med Dir Assoc*. 2006; 7(2): 90-5.
- [334] Muir KW. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6(1): 53-60.
- [335] Kumar S. Memantine: pharmacological properties and clinical uses. *Neurol India*. 2004; 52(3): 307-9.
- [336] Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(6): 509-15.
- [337] Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol*. 2003; 2(8): 503-5.
- [338] Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging*. 2003; 20(6): 465-76; discussion 477-8.
- [339] Möbius HJ. Memantine: update on the current evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(Suppl 1): S47-54.
- [340] McKeage K. Memantine: A review of its use in moderate to severe alzheimers disease. *CNS Drugs*. 2009; 23(10): 881-897.
- [341] Feret B, Dicks R. Memantine: An oral NMDA antagonist for the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Formulary*. 2004; 39(2): 91-103.
- [342] Wolf K. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *PsychoNeuro*. 2007; 33(9): 375.
- [343] Rive B, Gauthier S, Costello S i wsp. Synthesis and comparison of the meta-analyses evaluating the efficacy of memantine in moderate to severe stages of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2013; 27(7): 573-582.
- [344] Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD003154.
- [345] Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD003154.
- [346] Areosa Sastre A, McShane R, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD003154.
- [347] Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD003154.
- [348] Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD003154.
- [349] Atri A, Rountree SD, Lopez OL, Doody RS. Validity, significance, strengths, limitations, and evidentiary value of real-world clinical data for combination therapy in Alzheimer's disease: comparison of efficacy and effectiveness studies. *Neurodegener Dis*. 2012; 10(1-4): 170-4.
- [350] Schneider LS, Sano M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement*. 2009; 5(5): 388-97.
- [351] Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008; 179(12): 1279-87.
- [352] Hogan DB, Bailey P, Black S i wsp. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ*. 2008; 179(10): 1019-26.
- [353] Fillit HM, Smith Doody R, Binaso K, Crooks GM i wsp. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*. 2006; 4(SUPPL. 1): S9-S24.
- [354] Bereczki D, Szatmari S. Treatment of dementia and cognitive impairment: What can we learn from the Cochrane Library. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 283(1-2): 207-210.

- [355] Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia: Drugs and pharmacology. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009; 57(3): 536-546.
- [356] AHQR. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. 2010.
- [357] Sangha K. Memantine. University Health System Consortium (UHC). Drug Monograph. 2004.
- [358] Ihl R, Ferris S, Robert P, Winblad B i wsp. Detecting treatment effects with combinations of the ADAS-cog items in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012; 27(1): 15-21.
- [359] Geldmacher DS. Treatment guidelines for Alzheimer's disease: Redefining perceptions in primary care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2007; 9(2): 113-121.
- [360] Gold M. Study design factors and patient demographics and their effect on the decline of placebo-treated subjects in randomized clinical trials in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007; 68(3): 430-438.
- [361] Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M i wsp; Italian Association of Psychogeriatrics. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. *Drugs Aging*. 2005; 22(Suppl 1): 1-26.
- [362] Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A i wsp. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; NO: 2. Article Number: CD008191.
- [363] Rütger E, Hellweg R, Janetzky W. Assessment of benefits of drug therapies: memantine for Alzheimer's disease as an example. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2012; 80(12): 694-9.
- [364] Naglie G. Quality of life in dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2007; 34(SUPPL. 1): S57-S61.
- [365] Cosman KM, Boyle LL, Porsteinsson AP. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007; 8(2): 203-214.
- [366] Lingler JH, Schulz R. Do the benefits of anti-dementia drugs extend to caregivers? *Research and Practice in Alzheimer's Disease*. 2006; 11: 322-327.
- [367] Farlow MR. The search for disease modification in moderate to severe Alzheimer disease: A critical review of current evidence. *Neurology*. 2005; 65(6 SUPPL. 3): S25-S30.
- [368] Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Continuum (Minneapolis)*. 2013; 19(2 Dementia): 339-57.
- [369] Ballard C, Corbett A. Agitation and aggression in people with Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(3): 252-9.
- [370] Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012; 25(6): 542-50.
- [371] Voigt-Radloff S, Hüll M. Daily functioning in dementia: pharmacological and non-pharmacological interventions demonstrate small effects on heterogeneous scales. *Psychiatr Prax*. 2011; 38(5): 221-31.
- [372] Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: a review of the current evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(5): 787-800.
- [373] O'Brien JT, Burns A; BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(8): 997-1019.
- [374] Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2006; 20(6): 732-55.
- [375] Schmidt R, Marksteiner M, Dal-Bianco P, Ransmayr G i wsp. Consensus statement "Dementia 2010" of the Austrian Alzheimer Society. *Neuropsychiatr*. 2010; 24(2): 67-87.
- [376] Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *Curr Opin Psychiatry*. 2009; 22(6): 532-40.
- [377] Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20(1): 23-9.
- [378] Möbius HJ, Stöffler A, Graham SM. Memantine hydrochloride: pharmacological and clinical profile. *Drugs Today (Barc)*. 2004; 40(8): 685-95.
- [379] Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(3): 338-45.

- [380] Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, Trabucchi M. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Aging - Clinical and Experimental Research*. 2006; 18(2): 158-162.
- [381] Chen X, Zhang Z, Wang X, Shu L i wsp. A double-blind, randomised, placebo controlled study of the efficacy and tolerability of memantine in Chinese patients with dementia of the Alzheimer's type. *Chin J Neurol*. 2007; 40: 364-368.
- [382] Gortelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study *Arzneimittelforschung*. 1992; 42: 904-13.
- [383] Pantev M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift fuer Gerontopsychologie und Psychiatrie*. 1993; 6: 103-17.
- [384] Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittelforschung*. 1991; 41(8): 773-80.
- [385] Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR i wsp. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. In: *CINP Congress, Paris*. June 2-24. 2004.
- [386] MRZ-9104 (unpublished data only). Anon. NDA Safety review - August 2003.
- [387] MRZ-9105 (unpublished data only). Anon. NDA Safety review - August 2003.
- [388] MRZ-9206 (unpublished data only). Anon. NDA Safety review - August 2003.
- [389] Winblad B, Graham SM, Lee GS i wsp. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with moderate-to-severe dementia of the Alzheimer's type [poster no. 64]. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 2004 Feb 21-24; Baltimore (MD).
- [390] Bakchine S, Pascual-Gangnant L, Loft H. Results of a placebo-controlled 6-month study in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's Disease in Europe [poster no. P2087]. 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies; 2005 Sep 17-20; Athens.
- [391] Potkin SG, Alva G, McDonald S, Gergel I i wsp. Memantine monotherapy increases brain metabolism (PET) and effectively treats mild to moderate Alzheimer's disease. 129 th meeting of the American Neurological Association. Toronto, Canada. October 3-6, 2004.
- [392] Pass MD, Shua-Haim JR, Patel P, et al. 2004. Tolerability and caregiver's impressions of combination therapy with galantamine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiol Aging*. 25(Suppl): S210.
- [393] Patel S, Shua-Haim JR, Pass MD, Lee P. 2004. Safety, tolerability and caregiver's impressions of combination therapy with donepezil and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiol Aging*. 25(Suppl): S204-5.
- [394] Shua-Haim JR, Pass MD, Patel S, et al. 2004. Safety, tolerability and caregiver's impressions of combination therapy with rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiol Aging*. 25(Suppl): S205.
- [395] [FLI] Forest Laboratories Inc. 2003. Combined therapy of memantine and acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease did not demonstrate statistically significant effects on cognitive or global outcome compared to placebo/acetylcholinesterase treat. [Press release available online].
- [396] Forest Laboratories. Study No MEM-MD-50: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Memantine in Patients with Moderate-to-Severe Dementia of the Alzheimer's Type. Forest Laboratories Clinical Trials Registry, 2008. http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf_file_idLscsr/SCSR_MEM-MD-50_final.pdf.
- [397] Homma A, Kitamura S, Yoshimura I. Efficacy of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease in Japan (dose-finding study). Poster presented at the 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Brussels, Belgium, August 25-28, 2007.
- [398] Forest Laboratories CTR: Study No. Mem-MD-22. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease. http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEMMD-22_final.pdf.
- [399] Lundbeck CTR: Clinical Trial Report Summary—Study 10116. A randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type. http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf.

- [400] Homma A, Imai Y, Hariguchi S, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Late Phase II Clinical Study of Acetylcholinesterase Inhibitor E2020 in Patients with Alzheimer-type Dementia -24-48-weeks Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 1998; 26(2): 209-231.
- [401] Homma A, Imai Y, Hariguchi S, Hasegawa K i wsp. Late Phase II Clinical Study of Acetylcholinesterase Inhibitor E 2020 in Patients with Alzheimer-type Dementia - 12-weeks Double-blind, Placebo-Controlled Study 3 mg/day, 5mg/day. *Clinical Evaluation*. 1998; 26(2): 251-84.
- [402] Homma A, Imai Y, Hariguchi S, Hasegawa K i wsp. Phase II Clinical Study of Acetylcholinesterase Inhibitor E2020 in Patient with Alzheimer-type Dementia 8-weeks Double-blind Parallel Study in Two Groups, 2 mg/day, 0.1 mg/day. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 1998; 26(2): 185-207.
- [403] Nunez M, Hasselbalch S, Heun R, Kalisvaart CJ i wsp. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is continued: results from a randomised, placebo-controlled trial. Poster presented at the Second Annual Dementia Congress, 12–14 September 2003, Washington, DC, 2003.
- [404] Rogers SL, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil (E2020) Improves Cognition and Function in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease Results from Phase CONFERENCE ABSTRACT. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego, California, USA. 17-22 May, 1997.
- [405] Johannsen P, Barcikowska M, Dautzenberg P, Hampel H i wsp. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is continued: results from a randomised, placebo-controlled trial. The Eleventh International Congress of the International Psychogeriatric Association, Chicago, IL, 17–22 August 2003.
- [406] Anon. A Pfizer Inc. and Eisai Inc. sponsored randomized, double-blind, placebo-controlled, multicountry study of two treatment strategies for patients with mild to moderate Alzheimer's disease who do not show clinical improvement after 12 to 24 weeks of Aricept treatment. Esai [www.clinicalstudyresults.org]. 2009.
- [407] Pfizer, Eisai. A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicountry Study of Two Treatment Strategies for Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease Who Do Not Show Clinical Improvement After 12 to 24 Weeks of Aricept Treatment. IFPMA Register. 2006.
- [408] A 30 week multi-centre randomised double blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of E2020 in patients with Alzheimer's disease. South Australian Network For Research On Ageing (SANRA). 2000.
- [409] Bhakri. A 30 week multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of E2020 in patients with alzheimer's Disease. National Research Register. 2000.
- [410] Richardson S. A 24 Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Donepezil Hydrochloride (E2020) in Patients with Severe Alzheimer's Disease Followed by a 12 Week Open-Label Extension Period. *ClinicalTrials.gov* [http://clinicaltrials.gov]. 2004.
- [411] Reisberg B, Kenowsky S, Boksay I i wsp. Memantine and comprehensive, individualized, person-centered management (CI-PCM) of Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Alzheimer's and Dementia*. 2013; 9(4 Suppl. 1): P295-P296.
- [412] Ferris S, Karantzoulis S, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in moderately severe-to-severe Alzheimer's disease: Severe Impairment Battery factor analysis. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2013; 5(6): Article Number: 63.
- [413] Saxton J, Tariot P, Tocco M, Hofbauer RK. Effects of memantine on language and functional communication in patients with moderate to severe Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. Poster presented at the 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Chicago, USA, 2008; April 12–19.
- [414] Saxton J, Tocco M, Hofbauer RK, Graham SM. Effects of memantine on language and functional communication in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis. Poster presented at the 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Seattle, WA, 2009; April 25–May 2.
- [415] Miller ML, Tocco M, Hendrix S i wsp. Memantine and prevention of worsening across multiple domains: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial in patients with moderate Alzheimer's disease. Poster presented at the 13th International Conference on Alzheimer's Disease, Honolulu, HI, 2010; July 10–15.

- [416] Hofbauer RK, Tocco M, Hendrix S i wsp. Memantine and prevention of worsening in functional communication: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial in patients with moderate Alzheimer's disease. Poster presented at the 13th International Conference on Alzheimer's Disease, Honolulu, HI, 2010; July 10–15.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [417] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl>, czerwiec 2014.
- [418] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, czerwiec 2014.
- [419] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [420] Analiza problem decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA, lipiec 2014. Memabix[®] (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
- [421] Analiza kliniczna opracowana przez Centrum HTA, lipiec 2014. Memabix[®] (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
- [422] Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Doperil[®] 5 mg.
- [423] Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Doperil[®] 10 mg.
- [424] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cogiton[®].
- [425] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cogezil[®] 5 mg.
- [426] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cogezil[®] 5 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [427] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cogezil[®] 10 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [428] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donectil[®].
- [429] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donectil[®] 10 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [430] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donecept[®] 5 mg.
- [431] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donecept[®] 10 mg.
- [432] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepex[®].
- [433] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Bluefish[®] 5 mg.
- [434] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Bluefish[®] 10 mg.
- [435] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Polfarmex[®] 5 mg.
- [436] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Polfarmex[®] 10 mg.
- [437] Charakterystyka Produktu Leczniczego Doneprion[®] 5 mg.
- [438] Charakterystyka Produktu Leczniczego Doneprion[®] 10 mg.
- [439] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donesyn[®] 5 mg.
- [440] Charakterystyka Produktu Leczniczego Donesyn[®] 10 mg.
- [441] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamigen[®] 5 mg.
- [442] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamigen[®] 10 mg.
- [443] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ricordo[®] 5 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [444] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ricordo[®] 10 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [445] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symepezil[®].
- [446] Charakterystyka Produktu Leczniczego Yasnal[®].
- [447] Charakterystyka Produktu Leczniczego Exelon[®] roztwór.
- [448] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nimvastid[®].
- [449] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic[®] 1,5 mg.
- [450] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic[®] 3 mg.
- [451] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic[®] 4,5 mg.

- [452] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 6 mg.
- [453] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 1,5 mg.
- [454] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 3 mg.
- [455] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 4,5 mg.
- [456] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 6 mg.
- [457] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 1,5 mg.
- [458] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 3 mg.
- [459] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 4,5 mg.
- [460] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 6 mg.
- [461] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 1,5 mg.
- [462] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 3 mg.
- [463] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 4,5 mg.
- [464] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 6 mg.
- [465] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva® roztwór.
- [466] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 1,5 mg
- [467] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 3 mg.
- [468] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 4,5mg.
- [469] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 6 mg.
- [470] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 3 mg.
- [471] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 4,5 mg.
- [472] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 6 mg.
- [473] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Actavis®.
- [474] Charakterystyka Produktu Leczniczego Galamir®.
- [475] Gajewski P, red. Interna Szczekilka 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 2109-2116.
- [476] Duthey B. Background Paper 6.1 - Alzheimer Disease and other Dementias. World Health Organization 2013; 2-74.
- [477] Flirski M, Sobów T. Memantyna i inhibitory cholinesteraz: terapia skojarzona choroby Alzheimera. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii. 2011; 2: 75-83.
- [478] Grabowska-Fudala B, Jaracz K, Smelkowska A. i wsp. Obciążenie osób sprawujących opiekę nad osobami z chorobą alzheimera. Wyniki wstępne. Nowiny Lekarskie. 2013; 82(1): 25–30.
- [479] Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. 2013; 9(2): 1-69.
- [480] Alzheimer's Disease International. Journey of Caring, An Analysis of Long Term Care for Dementia. World Alzheimer Report 2013. Alzheimer's Disease International 2013.
- [481] WHO, World Health Organization. Dementia: a public health priority. World Health Organization 2012.
- [482] 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.
- [483] 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.
- [484] 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.
- [485] 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.
- [486] AS, Alzheimer's Society, Drug treatments for Alzheimer's disease. Alzheimer's Society. 2011; 1-11.
- [487] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006.

- [488] 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: czerwiec 2014).
- [489] AHS, Alberta Health Services, Anti-Dementia Drugs (e.g. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine). Alberta Health Services. 2000 (ostatnia aktualizacja 2012); 1-8.
- [490] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, Pond D. Dementia - An update on management. *Australian Family Physician* 2012; 41(12): 936-939.
- [491] 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.
- [492] 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.
- [493] AE, Alzheimer Europe, <http://www.alzheimer-europe.org/Dementia/Alzheimer-s-disease/Is-there-any-treatment-for-Alzheimer-s-disease> (stan na: czerwiec 2014).
- [494] ADI, Alzheimer's Disease International, <http://www.alz.co.uk/caring/drug-treatments> (stan na: czerwiec 2014).
- [495] AA, Alzheimer's Association, http://www.alz.org/alzheimers_disease_standard_prescriptions.asp (stan na: czerwiec 2014).
- [496] 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 of Catalonia. 2010. Clinical Practice Guidelines in the Spanish Health Service. AIAQS No. 2009/07.
- [497] 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.
- [498] 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.
- [499] 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.
- [500] Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83(12): 1403-12.

Ekstrakcja informacji z badań klinicznych

- [501] Sheskin D.J. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [502] Parmar M.K., Torri V., Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat. Med*. 1998; 17: 2815-2834.
- [503] Case L.D., Kimmick G., Paskett E.D., et al. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2002; 7: 181-187.
- [504] Hozo S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med. Res. Methodol*. 2005; 5: 13.
- [505] Newman S.C. Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [506] Miller D.K., Homan S.M. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med. Decis. Making*. 1994; 14: 52-58.
- [507] Bland J.M., Kerry S.M. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998; 316: 129.
- [508] Snapinn S.M. Noninferiority trials. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med*. 2000; 1: 19–21.
- [509] D'Agostino R.B., Massaro J.M., Sullivan L.M. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat. Med*. 2003; 22: 169-186.

- [510] Chow S.C., Liu J.P. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies (Wiley Series in Probability and Statistics). John Wiley & Sons, 2004.
- [511] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med. Prakt. 2008.

Synteza jakościowa i ilościowa

- [512] Egger M., Smith G.D., Altman D.G., eds. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. London, England: BMJ Publishing Group; 2001.
- [513] Normand S.L. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. Stat. Med. 1999; 18: 321 - 359.
- [514] Hasselblad V., McCrory D.C. Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide. Med. Decis. Making. 1995; 15: 81 - 96.
- [515] Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R., Sheldon T.A., Song F. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. John Wiley & Sons, 2000, Baffins Lane.
- [516] Whitehead A. Meta-Analysis Of Controlled Clinical Trials. John Wiley & Sons, 2002
- [517] Leandro G. Meta-analysis in Medical Research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis. Blackwell Publishing Ltd. 2005.
- [518] Hartung J., Knapp G., Sinha B.K. Statistical Meta-Analysis with Applications John Wiley & Sons, 2008.
- [519] Bohning D., Rattanasiri S., Kuhnert R. Meta-analysis of Binary Data Using Profile Likelihood. Chapman & Hall/CRC, 2008.
- [520] Hedges L.V. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. J. Educat. Stat. 1981; 6: 107 - 128.
- [521] White I.R., Thomas J. Standardized mean differences in individually-randomized and cluster-randomized trials, with applications to meta-analysis. Clin. Trials. 2005; 2: 141 - 151.
- [522] Tian L., Cai T., Pfeiffer M.A. et al. Exact and efficient inference procedure for meta-analysis and its application to the analysis of independent 2 x 2 tables with all available data but without artificial continuity correction. Biostatistics. 2009; 10: 275 - 281.
- [523] Rothstein H.R., Sutton A.J., Borenstein M. Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments. John Wiley & Sons, 2005.
- [524] DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. Contemp. Clin. Trials. 28; 2007; 105 - 114.
- [525] Opis metody dotyczącej przeprowadzenia meta-analizy badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej): synteza ilościowa z uwzględnieniem zakresu niepewności każdego wyniku (tzw. meta-analiza proporcji), http://www.statsdirect.com/help/meta_analysis/proportion_meta_analysis.htm, październik 2013.

Porównanie pośrednie – metody, ocena wiarygodności i zastosowanie

- [526] Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Epidemiol. 1997; 50: 683 - 691.
- [527] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., Khan M., Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [528] Song F., Altman D.G., Glenny A.M., Deeks J.J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ. 2003; 326: 472.
- [529] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y., Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. Med Care. 2007; 45 (10 Supl 2): S166 - 172.
- [530] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S., Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63: 841 - 854.

-
- [531] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004; 23: 3105 - 3124.
- [532] Song F., Glenny A.M., Altman D.G. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials.* 2000; 21: 488 - 497.

Skale

- [533] Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials* 1996; 17: 1-12.
- [534] Grabowski M., Filipiak K.J. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [535] Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336: 995-998.
- [536] Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- [537] Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. <http://www.medicine.mcgill.ca/rtamblyn/Readings%5CThe%20Newcastle%20-%20Scale%20for%20assessing%20the%20quality%20of%20nonrandomised%20studies%20in%20meta-analyses.pdf>, październik 2013.

9. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	22
Tabela 2. Biorównoważność (ciągłe punkty końcowe) memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek powlekanych [96].	25
Tabela 3. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) oraz komparatora (rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	55
Tabela 4. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) oraz komparatorów (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).	56
Tabela 5. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).	60

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	61
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w porównaniu do chlorowodorku donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	62
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w porównaniu do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	63
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	64
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) chlorowodorku donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	66
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	67

10. ANEKS

10.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w porównaniu do chlorowodorku donepezylu, rywastygminy lub placebo/ braku leczenia/ terapii objawowej (BSC) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, stosowanego zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [417] i *Cochrane Collaboration* [418] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [419]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (S.Ł., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 31.10.2013-12.06.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

10.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 3. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) oraz komparatora (rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Alzheimer Disease OR Disease, Alzheimer OR Alzheimer's Disease OR Disease, Alzheimer's OR Alzheimers disease OR Dementia, Alzheimer Type OR Alzheimer Type Dementia OR Alzheimer dementia OR dementia, alzheimer OR Alzheimer Disease, Late Onset OR Late Onset Alzheimer Disease OR Alzheimer's Disease, Focal Onset OR Focal Onset Alzheimer's Disease OR Alzheimer Disease, Early Onset OR Early Onset Alzheimer Disease OR alzheimer fibrillary change OR alzheimer fibrillary lesion OR alzheimer neurofibrillary change OR alzheimer neurofibrillary degeneration OR alzheimer neuron degeneration OR alzheimer perusini disease OR alzheimer sclerosis OR alzheimer syndrome OR Senile Dementia, Alzheimer Type OR Alzheimer Type Senile Dementia OR Dementia, Primary Senile Degenerative OR Dementia, Senile OR Dementias, Senile OR Senile Dementia OR Senile Dementias OR Primary Senile Degenerative Dementia OR Presenile Alzheimer Dementia OR Alzheimer Dementia, Presenile OR Dementia, Presenile Alzheimer OR Dementia, Presenile OR Dementias, Presenile OR Presenile Dementia OR Presenile Dementias OR Acute Confusional Senile Dementia OR Senile Dementia, Acute Confusional OR cortical sclerosis, diffuse OR diffuse cortical sclerosis)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (Memabix®, chlorowoderek memantyny)	<i>(Memantine Hydrochloride OR memantine hcl OR Memabix OR Memantin OR Namenda OR Ebixa OR Axura OR akabiol OR ebix OR ebixa OR maruxa OR nemdatine OR D-145 OR D 145 OR D145 OR nsc 102290 OR nsc102290 OR Lundbeck Brand of Memantine Hydrochloride OR Merz Brand of Memantine Hydrochloride OR 1-Amino-3,5-dimethyladamantane OR 1,3-Dimethyl-5-aminoadamantane OR 1 amino 3, 5 dimethyladamantane OR 1, 3 dimethyl 5 adamantanamine OR 1, 3 dimethyl 5 aminoadamantane OR 3, 5 dimethyl 1 adamantamine OR 3, 5 dimethyl 1 adamantanamine OR 3, 5 dimethylaminoadamantane OR 5 amino 1, 3 dimethyladamantane OR adamantane, 5 amino 1, 3 dimethyl)</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>(donepezil hydrochloride OR donepezilium oxalate trihydrate OR Eranz OR Aricept OR aricept odt OR asenta OR memac OR memorit OR E 2020 OR E2020 OR E-2020 OR Wyeth brand of donepezil hydrochloride OR Pfizer brand of donepezil hydrochloride OR Eisai brand of donepezil hydrochloride OR 1-benzyl-4-((5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl) methylpiperidine hydrochloride OR 1 benzyl 4 [(5, 6 dimethoxy 1 oxo 2 indanyl) methyl] piperidine OR 2 (1 benzyl 4 piperidylmethyl) 5, 6 dimethoxy 1 indanone) (rivastigmine tartrate OR rivastigmine hydrogen tartrate OR Exelon OR nimvastid OR prometax OR rivastigmin OR ENA 713 OR ENA-713 OR ena713 OR SDZ ENA 713 OR sdz ena713 OR sdz 212-713 OR sdz 212 713 OR sdz 212713 OR sdz212-713 OR sdz212 713 OR sdz212713 OR (S)-N-ethyl-3-((1-dimethyl-amino)ethyl)-N-methylphenylcarbamate OR n ethyl 3 [1 (dimethylamino) ethyl] n methylphenylcarbamate hydrogen tartrate OR n ethyl n methylcarbamic acid [3 (1 dimethylaminoethyl) phenyl] ester)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	

Słowa kluczowe	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – nie stosowano limitów.
AND	
Język	English, German, French, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 4. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) oraz komparatorów (chlorowodorek donepezylu, rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Alzheimer Disease OR Disease, Alzheimer OR Alzheimer's Disease OR Disease, Alzheimer's OR Alzheimers disease ^{1,3} alzheimer AND ('disease'/exp OR disease) OR disease, AND alzheimer OR alzheimer AND s AND ('disease'/exp OR disease) OR disease, AND alzheimer AND s OR alzheimers AND ('disease'/exp OR disease) ²	99 883	127 752	4 991
#2	Dementia, Alzheimer Type OR Alzheimer Type Dementia OR Alzheimer dementia OR dementia, alzheimer ^{1,3} dementia, AND alzheimer AND type OR alzheimer AND type AND ('dementia'/exp OR dementia) OR alzheimer AND ('dementia'/exp OR dementia) OR dementia, AND alzheimer ²	73 380	133 682	4 004
#3	Alzheimer Disease, Late Onset OR Late Onset Alzheimer Disease OR Alzheimer's Disease, Focal Onset OR Focal Onset Alzheimer's Disease OR Alzheimer Disease, Early Onset OR Early Onset Alzheimer Disease ^{1,3} alzheimer AND disease, AND late AND onset OR late AND onset AND alzheimer AND ('disease'/exp OR disease) OR alzheimer AND s AND disease, AND focal AND onset OR focal AND onset AND alzheimer AND s AND ('disease'/exp OR disease) OR alzheimer AND disease, AND early AND onset OR early AND onset AND alzheimer AND ('disease'/exp OR disease) ²	72 659	4 655	204
#4	alzheimer fibrillary change OR alzheimer fibrillary lesion OR alzheimer neurofibrillary change OR alzheimer neurofibrillary degeneration OR alzheimer neuron degeneration ^{1,3} alzheimer AND fibrillary AND change OR alzheimer AND fibrillary AND lesion OR alzheimer AND neurofibrillary AND change OR alzheimer AND neurofibrillary AND ('degeneration'/exp OR degeneration) OR alzheimer AND ('neuron'/exp OR neuron) AND ('degeneration'/exp OR degeneration) ²	7 096	21 652	61
#5	alzheimer perusini disease OR alzheimer sclerosis OR alzheimer syndrome ^{1,3} alzheimer AND perusini AND ('disease'/exp OR disease) OR alzheimer AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis) OR alzheimer AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²	72 763	10 794	343
#6	Senile Dementia, Alzheimer Type OR Alzheimer Type Senile Dementia ^{1,3} senile AND dementia, AND alzheimer AND type OR alzheimer AND type AND senile AND ('dementia'/exp OR dementia) ²	72 706	2 428	159
#7	Dementia, Primary Senile Degenerative OR Dementia, Senile OR Dementias, Senile OR Senile Dementia OR Senile Dementias OR Primary Senile Degenerative Dementia ^{1,3} dementia, AND primary AND senile AND degenerative OR	75 085	183	390

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
	dementia, AND senile OR dementias, AND senile OR senile AND ('dementia'/exp OR dementia) OR senile AND dementias OR primary AND senile AND degenerative AND ('dementia'/exp OR dementia) ²			
#8	Presenile Alzheimer Dementia OR Alzheimer Dementia, Presenile OR Dementia, Presenile Alzheimer ^{1,3} presenile AND alzheimer AND ('dementia'/exp OR dementia) OR alzheimer AND dementia, AND presenile OR dementia, AND presenile AND alzheimer ²	72 637	1 529	26
#9	Dementia, Presenile OR Dementias, Presenile OR Presenile Dementia OR Presenile Dementias ^{1,3} dementia, AND presenile OR dementias, AND presenile OR presenile AND ('dementia'/exp OR dementia) OR presenile AND dementias ²	73 286	272	36
#10	Acute Confusional Senile Dementia OR Senile Dementia, Acute Confusional ^{1,3} acute AND confusional AND senile AND ('dementia'/exp OR dementia) OR senile AND dementia, AND acute AND confusional ²	72 627	7	4
#11	cortical sclerosis, diffuse OR diffuse cortical sclerosis ^{1,3} cortical AND sclerosis, AND diffuse OR diffuse AND cortical AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis) ²	817	305	5
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	104 010	151 012	5 566
Interwencja wnioskowana (Memabix®, chlorowoderek memantyny)				
#13	Memantine Hydrochloride OR memantine hcl ^{1,3} 'memantine'/exp OR memantine AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'memantine'/exp OR memantine AND hcl ²	2 427	22	22
#14	Memabix OR Memantin OR Namenda OR Ebixa OR Axura OR akatinol OR ebix OR ebixa OR maruxa OR nemdatine ^{1,3} memabix OR memantin OR 'namenda'/exp OR namenda OR 'ebixa'/exp OR ebixa OR 'axura'/exp OR axura OR 'akatinol'/exp OR akatinol OR 'ebix'/exp OR ebix OR 'ebixa'/exp OR ebixa OR 'maruxa'/exp OR maruxa OR 'nemdatine'/exp OR nemdatine ²	2 436	6 925	32
#15	D-145 OR D 145 OR D145 ^{1,3} 'd 145'/exp OR 'd 145' OR d AND 145 OR 'd145'/exp OR d145 ²	2 472	59 593	1 791
#16	nsc 102290 OR nsc102290 ^{1,3} nsc AND 102290 OR 'nsc102290'/exp OR nsc102290 ²	6 948	6 906	0
#17	Lundbeck Brand of Memantine Hydrochloride OR Merz Brand of Memantine Hydrochloride ^{1,3} 'lundbeck'/exp OR lundbeck AND brand AND of AND ('memantine'/exp OR memantine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR merz AND brand AND of AND ('memantine'/exp OR memantine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	2 427	0	0
#18	1-Amino-3,5-dimethyladamantane OR 1,3-Dimethyl-5-aminoadamantane OR 1 amino 3, 5 dimethyladamantane OR 1, 3 dimethyl 5 adamantanamine OR 1, 3 dimethyl 5 aminoadamantane OR 3, 5 dimethyl 1 adamantamine OR 3, 5 dimethyl 1 adamantanamine OR 3, 5 dimethylaminoadamantane OR 5 amino 1, 3 dimethyladamantane OR adamantane, 5 amino 1, 3 dimethyl ^{1,3} '1 amino 3,5 dimethyladamantane'/exp OR '1 amino 3,5 dimethyladamantane' OR '1,3 dimethyl 5 aminoadamantane'/exp OR '1,3 dimethyl 5 aminoadamantane' OR 1 AND amino AND 3, AND 5 AND dimethyladamantane OR 1, AND 3 AND dimethyl AND 5 AND ('adamantanamine'/exp OR adamantanamine) OR 1, AND 3 AND dimethyl AND 5 AND ('aminoadamantane'/exp OR aminoadamantane) OR 3, AND 5 AND dimethyl AND 1 AND adamantamine OR 3, AND 5 AND dimethyl AND 1 AND ('adamantanamine'/exp OR adamantanamine) OR 3, AND 5 AND dimethylaminoadamantane OR 5 AND amino AND 1, AND 3 AND dimethyladamantane OR adamantane, AND 5 AND amino AND 1, AND 3 AND dimethyl ²	2 436	30	6
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	9 436	59 620	1 838

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Razem (opracowania wtórne)				
#20	#12 AND #19	1 145	3 964	60
#21	20*	385	188	45
#22	21^	352	178	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie				
#23	#12 AND #19	1 145	3 964	60
#24	23*	181	266	15
#25	24^	170	262	-
Komparator (chlorowoderek donepezylu)				
#26	donepezil hydrochloride OR donepezilium oxalate trihydrate ^{1,3} 'donepezil'/exp OR donepezil AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR donepezilium AND ('oxalate'/exp OR oxalate) AND trihydrate ²	2 655	1	44
#27	Eranz OR Aricept OR aricept odt OR asenta OR memac OR memorit ^{1,3} 'eranz'/exp OR eranz OR 'aricept'/exp OR aricept AND odt OR 'asenta'/exp OR asenta OR 'memac'/exp OR memac OR 'memorit'/exp OR memorit ²	2 789	8 712	51
#28	E 2020 OR E2020 OR E-2020 ^{1,3} e AND 2020 OR 'e2020'/exp OR e2020 OR 'e 2020'/exp OR 'e 2020' ²	2 668	12 748	257
#29	Wyeth brand of donepezil hydrochloride OR Pfizer brand of donepezil hydrochloride OR Eisal brand of donepezil hydrochloride ^{1,3} wyeth AND brand AND of AND ('donepezil'/exp OR donepezil) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR pfizer AND brand AND of AND ('donepezil'/exp OR donepezil) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR eisal AND brand AND of AND ('donepezil'/exp OR donepezil) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	2 655	1	1
#30	1-benzyl-4-((5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl)methylpiperidine hydrochloride OR 1 benzyl 4 [(5, 6 dimethoxy 1 oxo 2 indanyl) methyl] piperidine OR 2 (1 benzyl 4 piperidylmethyl) 5, 6 dimethoxy 1 Indanone ^{1,3} '1 benzyl 4 5,6 dimethoxy 1 indanon' AND '2 yl' AND methylpiperidine AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 1 AND benzyl AND 4 AND 5, AND 6 AND dimethoxy AND 1 AND oxo AND 2 AND indanyl AND methyl AND ('piperidine'/exp OR piperidine) OR 2 AND benzyl AND 4 AND piperidylmethyl AND 5, AND 6 AND dimethoxy AND 1 AND indanone ²	0	1	0
#31	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	2 802	12 751	325
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: chlorowoderek memantyny vs chlorowoderek donepezylu				
#32	#19 AND #31	345	2 201	33
#33	#32 AND #12	291	1 809	16
#34	33**	55	141	3
#35	34^	49	137	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (donepezyl) szerokie wyszukiwanie				
#36	#12 AND #31	1 800	6 037	85
#37	36**	532	575	54
#38	37^	506	556	-
Komparator (rywastygmina)				
#39	rivastigmine tartrate OR rivastigmine hydrogen tartrate ^{1,3} 'rivastigmine'/exp OR rivastigmine AND ('tartrate'/exp OR tartrate) OR 'rivastigmine'/exp OR rivastigmine AND ('hydrogen'/exp OR hydrogen) AND ('tartrate'/exp OR tartrate) ²	1 352	17	9
#40	Exelon OR nimvastid OR prometax OR rivastigmin ^{1,3} 'exelon'/exp OR exelon OR 'nimvastid'/exp OR nimvastid OR 'prometax'/exp OR prometax OR 'rivastigmin'/exp OR rivastigmin ²	1 360	5 312	63
#41	ENA 713 OR ENA-713 OR ena713 ^{1,3}	1 357	5 305	35

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
	ena AND 713 OR 'ena 713'/exp OR 'ena 713' OR 'ena713'/exp OR ena713 ²			
#42	SDZ ENA 713 OR sdz ena713 ^{1,3} sdz AND ena AND 713 OR sdz AND ('ena713'/exp OR ena713) ²	1 353	62	10
#43	sdz 212-713 OR sdz 212 713 OR sdz 212713 OR sdz212-713 OR sdz212 713 OR sdz212713 ^{1,3} sdz AND '212 713' OR sdz AND 212 AND 713 OR sdz AND 212713 OR 'sdz212 713'/exp OR 'sdz212 713' OR sdz212 AND 713 OR 'sdz212713'/exp OR sdz212713 ²	1 399	5 300	1
#44	(S)-N-ethyl-3-((1-dimethyl-amino)ethyl)-N-methylphenylcarbamate OR n ethyl 3 [1 (dimethylamino) ethyl] n methylphenylcarbamate hydrogen tartrate OR n ethyl n methylcarbamic acid [3 (1 dimethylaminoethyl) phenyl] ester ^{1,3} 's n ethyl 3 1 dimethyl amino' AND 'ethyl n methylphenylcarbamate' OR n AND 3 AND 1 AND dimethylamino AND ethyl AND n AND methylphenylcarbamate AND ('hydrogen'/exp OR hydrogen) AND ('tartrate'/exp OR tartrate) OR n AND ethyl AND n AND methylcarbamic AND ('acid'/exp OR acid) AND 3 AND 1 AND dimethylaminoethyl AND phenyl AND ('ester'/exp OR ester) ²	0	2	0
#45	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	2 745	5 317	83
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: chlorowodorek memantyny vs rywastygmina				
#46	#19 AND #45	235	1 699	7
#47	#46 AND #12	188	1 436	6
#48	47**	33	89	0
#49	48^	29	86	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (rywastygmina) szerokie wyszukiwanie				
#50	#45 AND #12	990	3 870	66
#51	50**	296	349	47
#52	51^	282	340	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; # przeszukane bazy w przypadku opracowań (badań) wtórnych: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; przeszukane bazy w przypadku pierwotnych badań klinicznych: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów, zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Zidentyfikowano również pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące memantynę (chlorowodorek memantyny) względem donepezylu (chlorowodorku donepezylu), rywastygminy oraz placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera, jak również badania o niższej wiarygodności spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

10.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 5. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	22
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	45
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	498
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	34
Health Canada (HC)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	4
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	10
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	34
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	25
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>memantine</i>	1
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>memantine</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>memantine</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>memantine</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>memantine</i>	0
Trip Database	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	523
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>memantina</i>	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	69

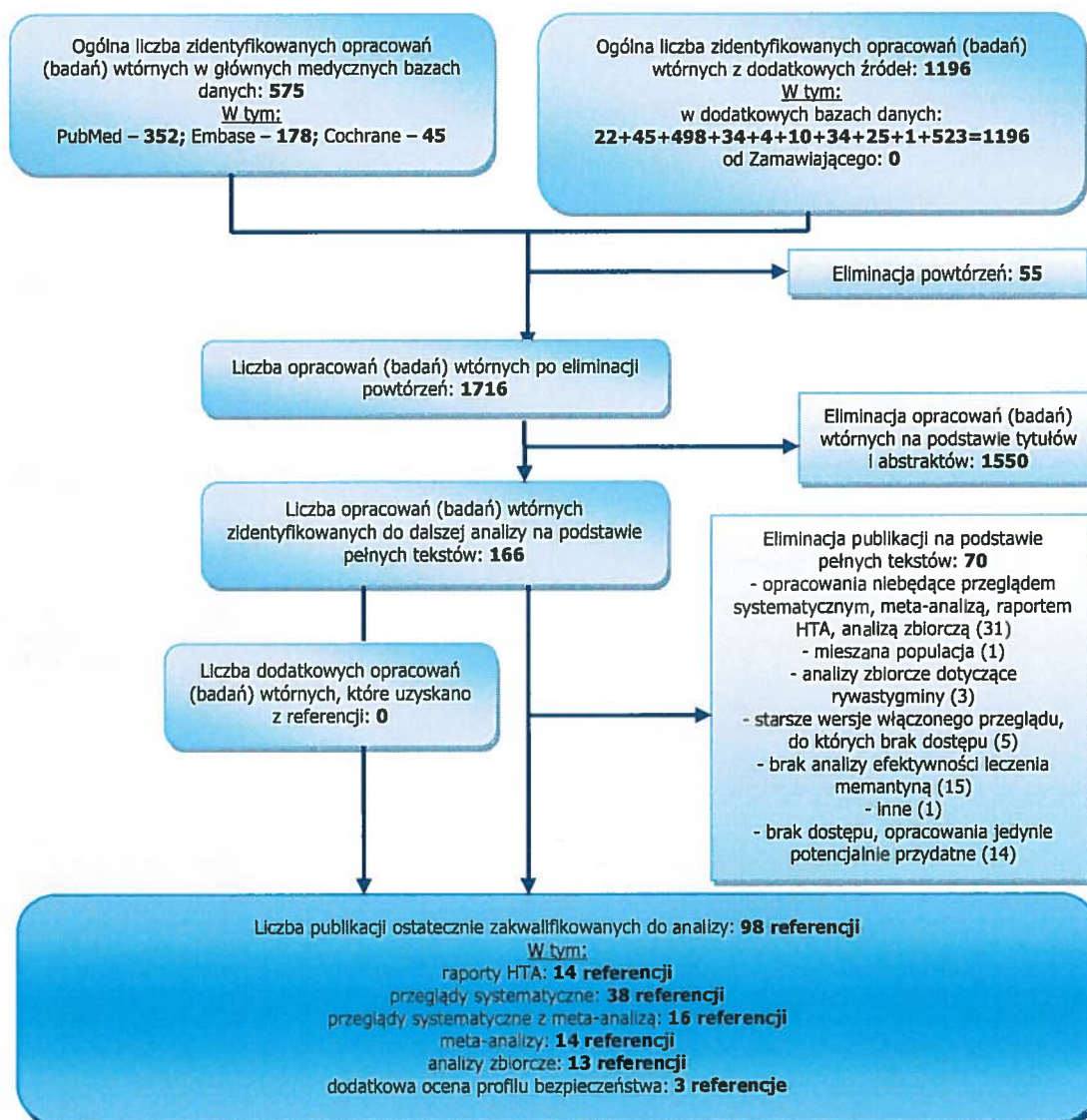
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

10.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*,

Embase i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

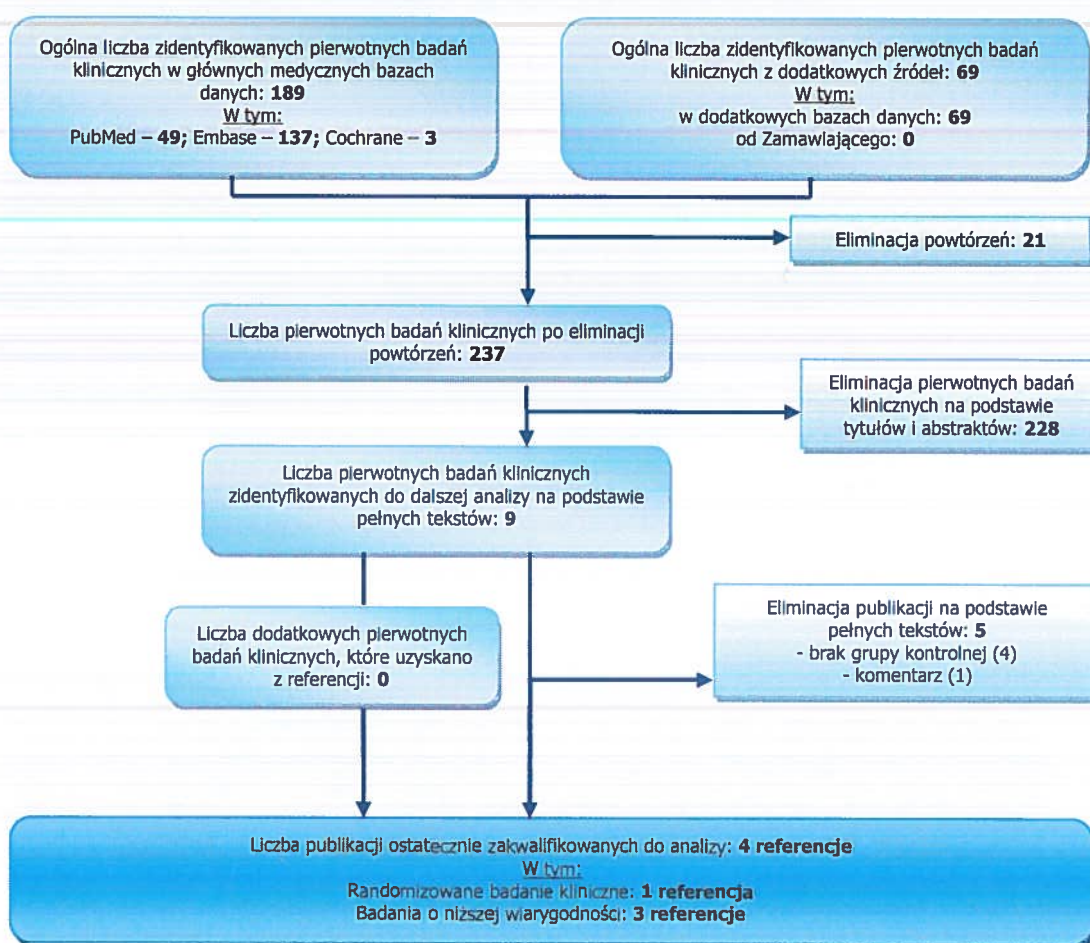
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 88 opracowań (badań) wtórnych (opisanych w 95 referencjach):

- 12 raportów HTA (opisanych w 14 referencjach) [167]-[180],

- 37 przeglądów systematycznych (opisanych w 38 referencjach) [181]-[218],
- 16 przeglądów systematycznych z meta-analizą [219]-[234],
- 10 meta-analiz (opisanych w 14 referencjach) [235]-[248],
- 13 analiz zbiorczych [249]-[261],

oraz 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [162], raport FDA [163], opracowanie wtórne [166]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego memantyny (chlorowoderek memantyny) z donepezylem (chlorowoderek donepezylu)

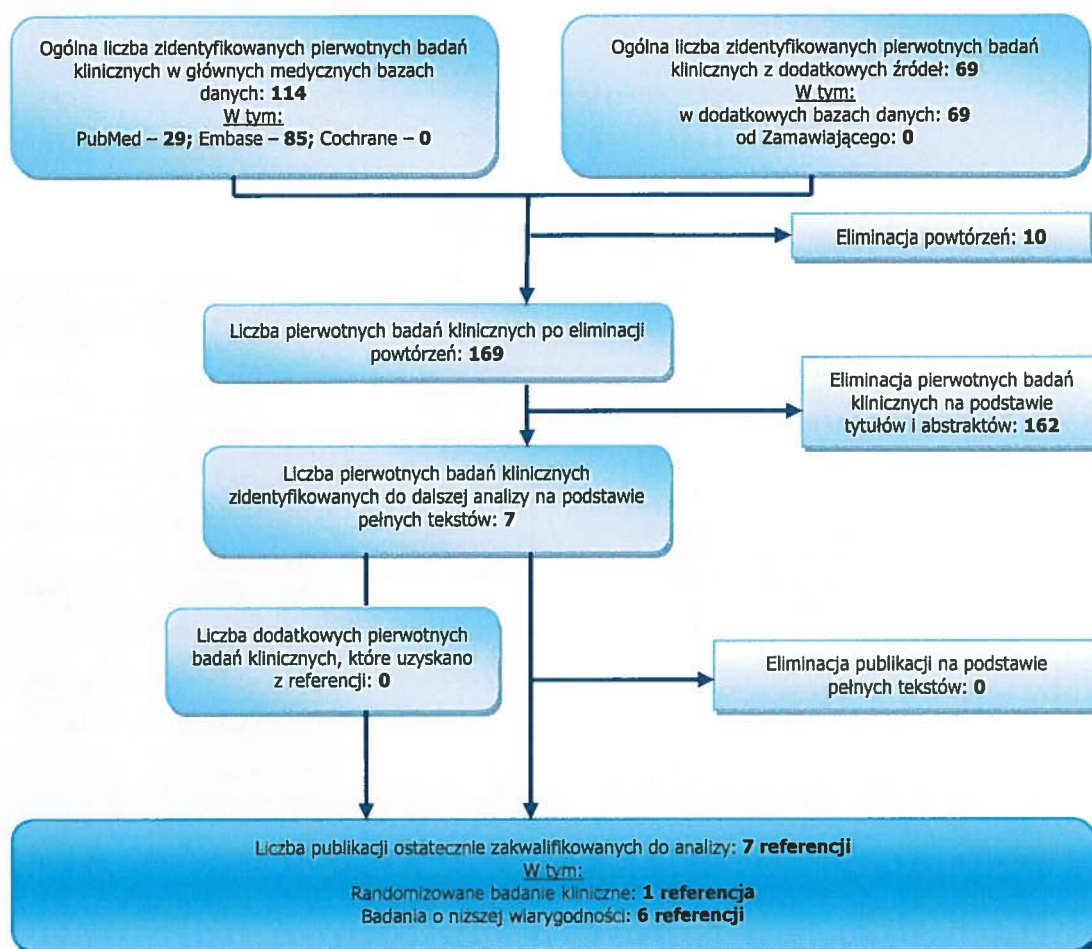


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w porównaniu do chlorowodoru donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 1 badanie randomizowane [73] oraz 3 badania o niższej

wiarygodności (badanie RCT, którego abstrakt był jedynie w języku angielskim [100], badanie prospektywne z grupą kontrolną [104], badanie retrospektywne z grupą kontrolną [143]).

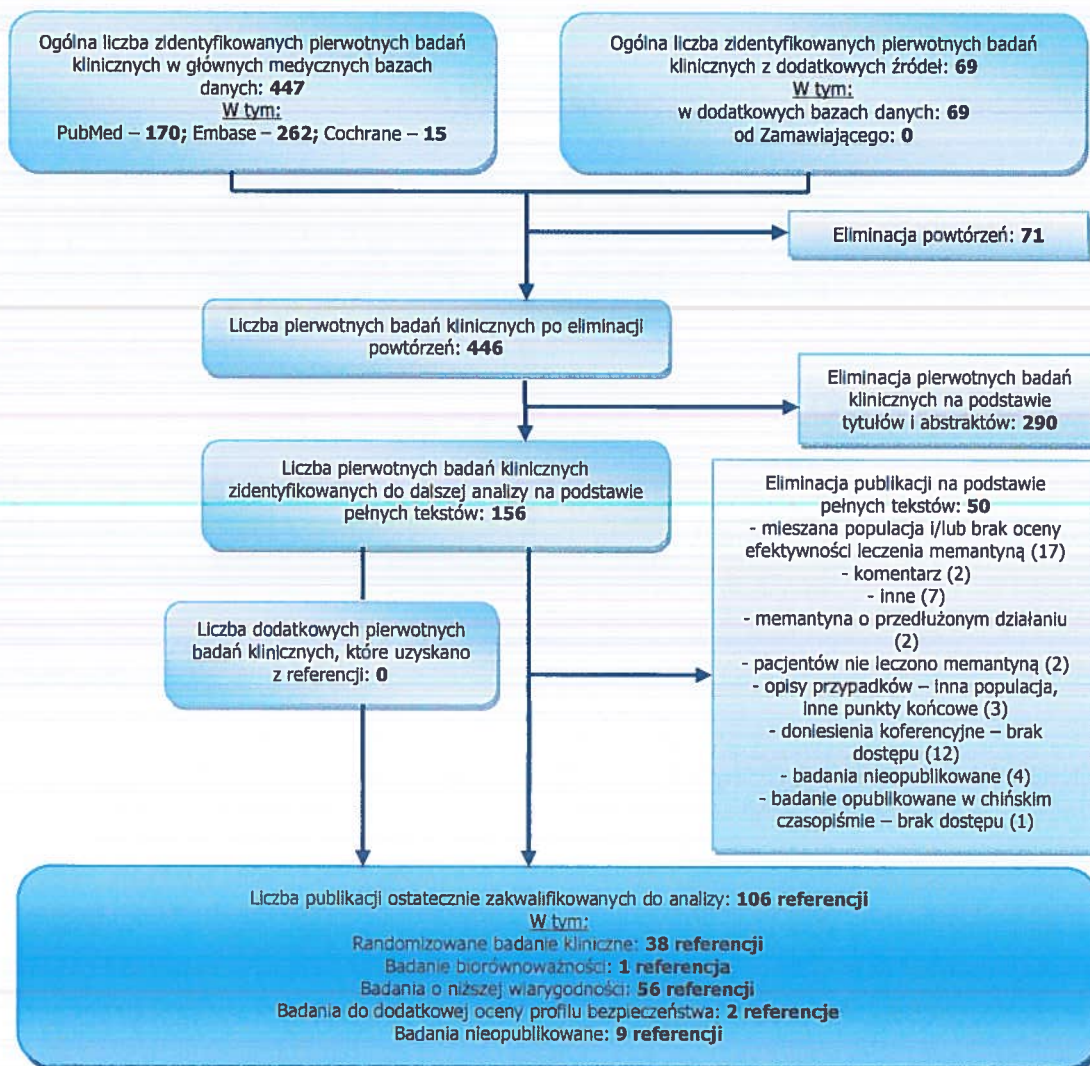
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego memantyny (chlorowoderek memantyny) z rywastygminą



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w porównaniu do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 1 badanie randomizowane [73] oraz 4 pierwotne badania kliniczne o niższej wiarygodności (badania prospektywne z grupą kontrolną [104], [112]-[113], badania prospektywne bez grupy kontrolnej [125]-[126], [127]).

Diagram PRISMA dotyczący szerokiego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatorów (placebo, rywastygina) oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



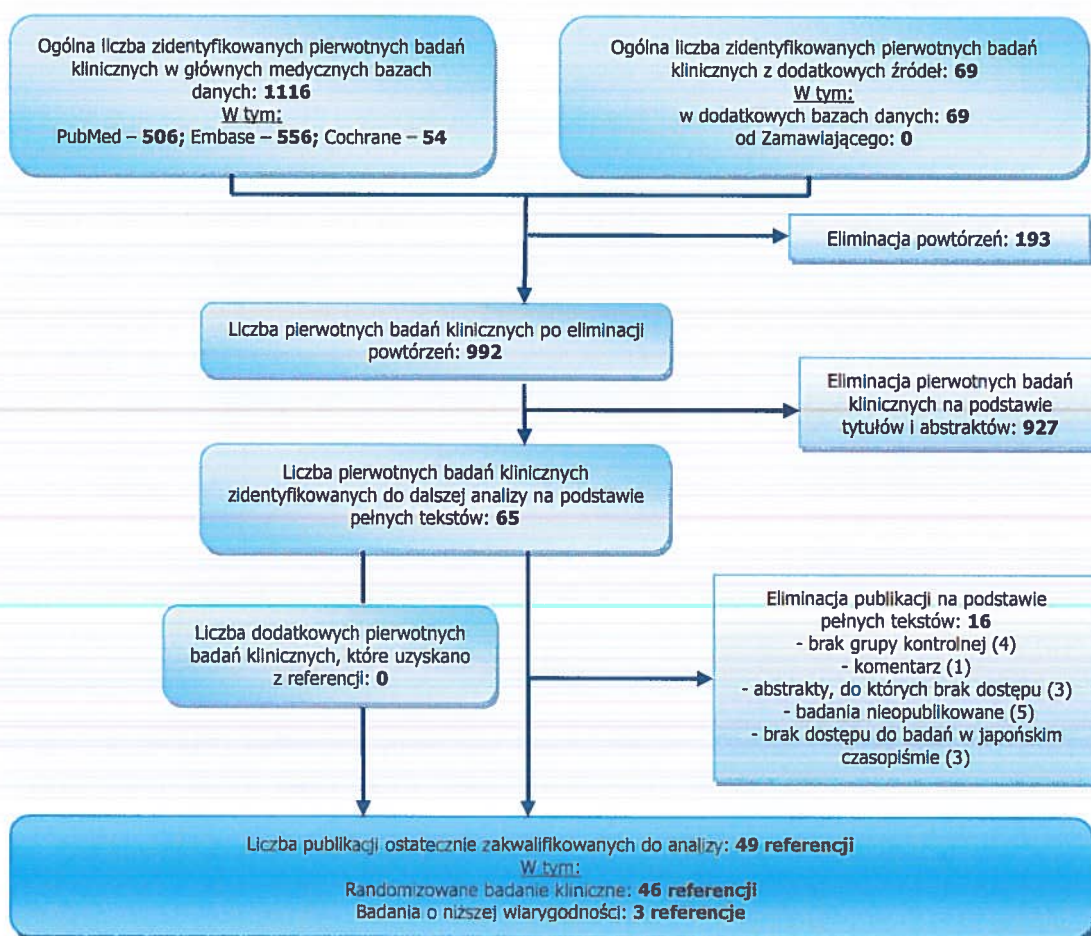
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 71 pierwotnych badań klinicznych:

- 17 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej memantyny względem:

- placebo w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu choroby Alzheimera [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] i w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera [11]-[12], [13]-[14], [15],
- donepezylem i rywastygminą w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera [73],
- placebo w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu choroby Alzheimera [74]-[79] i w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera [80]-[81] w ramach terapii skojarzonej z donepezylem
- placebo w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu choroby Alzheimera [82], [83]-[84], [85]-[86] i w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE (donepezylem, rywastygminą, galantaminą),
- 1 badanie biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych zawarte w raporcie EMA [96],
- 42 badania o niższej wiarygodności (3 badania RCT, które nie spełniały założeń analizy [100], [101], [102], 3 badania będące kontynuacją badań RCT uwzględnionych w analizie [97], [98], [99], 7 badań prospektywnych z grupą kontrolną [103], [104], [105]-[107], [108], [109]-[110], [111], [112]-[113], 17 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej [114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140], 3 badania retrospektywne: z grupą kontrolną [142], [143] i bez grupy kontrolnej [141], 9 opisów przypadków [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152]),
- 2 badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [164], [165],
- 9 badań nieopublikowanych [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161].

Diagram PRISMA dotyczący szerokiego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej z chlorowodorkiem donepezylu

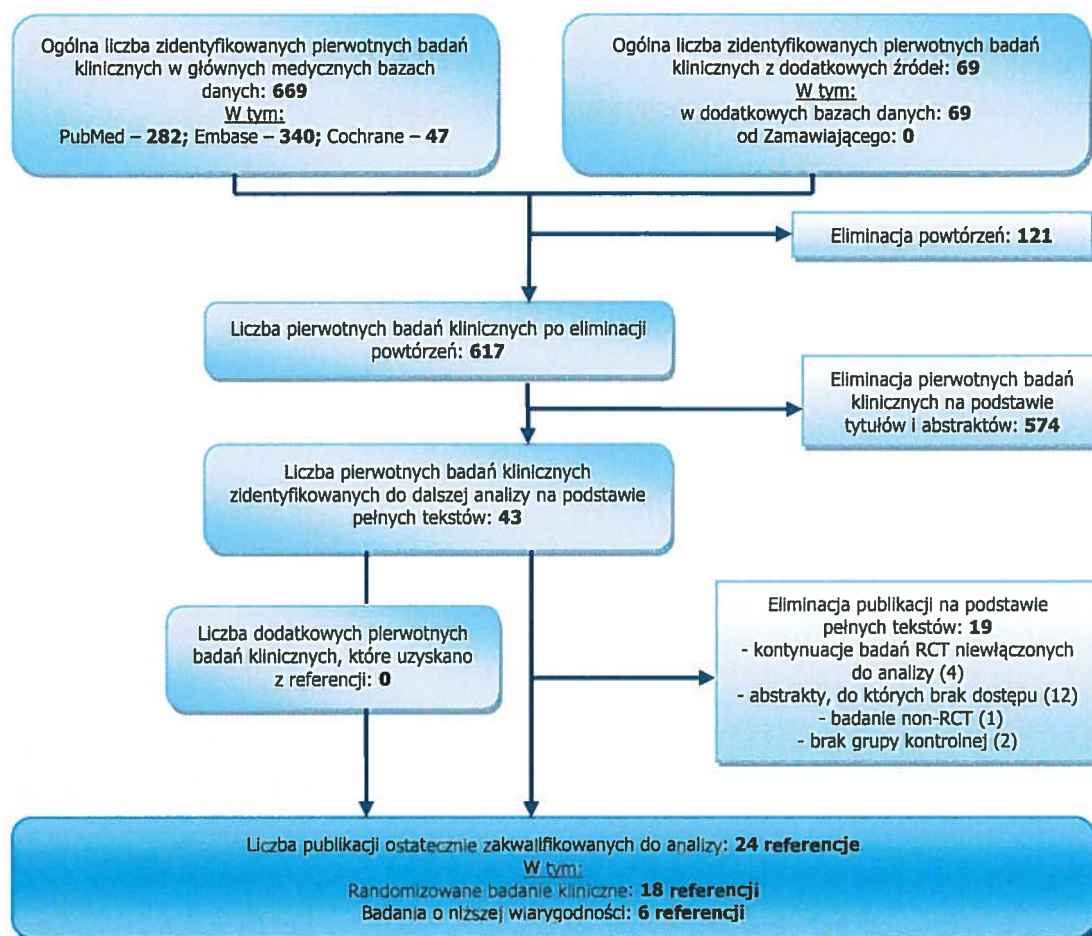


Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) chlorowodorku donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 33 pierwotnych badań klinicznych:

- 30 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej donepezylu względem placebo [16], [17], [18], [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54]-[55] włączonych jako badania potencjalnie przydatne do analizy, ostatecznie w ramach porównania pośredniego uwzględniono jedynie 3 badania [16], [17], [18], do opracowania włączono również badania [1]-[5], [73],
- 3 badania o niższej wiarygodności (badanie RCT, którego abstrakt był jedynie w języku angielskim [100], badanie prospektywne z grupą kontrolną [104], badanie retrospektywne z grupą kontrolną [143]).

Diagram PRISMA dotyczący szerokiego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej z rywastygminą



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 19 pierwotnych badań klinicznych:

- 15 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej rywastygminy względem placebo [56], [57], [58], [59], [60], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]-[68], [69], [70], [71], [72], włączonych jako badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z memantyną, ostatecznie w ramach porównania pośredniego uwzględniono jedynie 2 badania [56], [57], do opracowania włączono również badanie [73],
- 4 badania o niższej wiarygodności (badania prospektywne z grupą kontrolną [104], [112]-[113], 2 badania prospektywne bez grupy kontrolnej [125]-[126], [127]).

10.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela z publikacjami wykluczonymi znajduje się w Analizie klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) [421].

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 Oceną 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.

