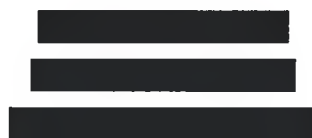




Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix[®] (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, lipiec 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	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		
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko (inicjały)
	██████████ ██████████	-	██████████ ██████████ ██████████
	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
██████████ ██████████	██████████ ██████████	-	██████████ ██████████
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	14
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA.....	16
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	19
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	21
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	22
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	33
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	33
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	34
3.3. HORYZONT CZASOWY	35
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	36
3.5. MODELOWANIE.....	40
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	50
3.7. OCENA KOSZTÓW	77
3.8. DYSKONTOWANIE.....	92
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	92
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	95
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	100
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ DLA PORÓWNIANIA Z PLACEBO – ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI.....	100
4.2. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ DLA PORÓWNIANIA Z DONEPEZYLEM ORAZ RYWASTYGMINĄ – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW	102
4.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	105
4.4. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	115
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	116
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	117
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	117
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	117
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	132
7. DYSKUSJA.....	133
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	134
9. BIBLIOGRAFIA.....	137
10. SPIS TABEL.....	145
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	147
12. ANEKS	148
12.1. METODY PRZEPROWADZENIE I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO.....	148

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ADAS-cog	ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i> ; Skala oceny zdolności poznawczych
ADCS-ADL	ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i> ; Skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności u pacjentów z chorobą Alzheimera
ADL	ang. <i>Activities of Daily Living inventory</i> ; Skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BADLS	ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i> ; Skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CIBIC-Plus	ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i> ; Skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
DEMQL-Proxy	ang. <i>Dementia Quality of Life</i> ; Skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
FAST	ang. <i>Functional Assessment Staging Tool/Scale</i> ; Skala oceny zaawansowania choroby
GDS	ang. <i>Global Deterioration Scale</i> ; Skala Ogólnej Deterioracji
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IQR	ang. <i>Interquartile Range</i> rozstęp kwartylny (ćwiartkowy)
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LOCF	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> ; Analiza populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
MMSE	ang. <i>Mini-Mental State Examination</i> ; Krótka skala oceny stanu umysłowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPI	ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i> ; Skala oceny objawów neuropsychicznych

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnik publiczny i świadczeniobiorca (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
SIB	ang. <i>Severe Impairment Battery</i> ; Skala oceny zaburzeń poznawczych
SMMSE	ang. <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i> ; Wystandaryzowana krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix® w leczeniu umiarkowanej oraz ciężkiej postaci choroby Alzheimera w warunkach polskich.
- II. Proponowany sposób refundacji produktu Memabix® obejmuje utworzenie nowej, osobnej grupy limitowej w części A 1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- III. Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych [9] świadczą o wyższej skuteczności klinicznej memantyny w odniesieniu do placebo wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz sugerują brak różnic w efektywności klinicznej memantyny, rywastygminy i donepezylu stosowanych w umiarkowanej postaci choroby. W związku z powyższym przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów dla porównania z placebo oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania z aktywnymi komparatorami.
- IV. Wyniki analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Memabix® w analizowanym wskazaniu, przy cenie zbytu netto ocenianego produktu proponowanej przez firmę Adamed Sp. z o.o., jest opłacalne w odniesieniu do placebo, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. Wyniki przeprowadzonej analizy świadczą, że stosowanie memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu wiąże się z takim samym efektem klinicznym jak stosowanie uwzględnionych inhibitorów acetylocholin esterazy oraz jest tańsze w odniesieniu do stosowania donepezylu i rywastygminy z obydwu rozpatrywanych perspektyw.
- V. Pr [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- VI. Do ograniczeń analizy zaliczono: brak możliwości w pełni wiarygodnego określenia kosztów opieki nad analizowanymi pacjentami w warunkach polskich (brak odpowiednich rejestrów zbierających dane kosztowe czy brak badań obserwacyjnych dla warunków polskich – uwzględniono opinie ekspertów klinicznych; przy wyższych kosztach opieki niż zakładano – kosztach określonych na podstawie badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [23] – zaobserwowano dominację ocenianej interwencji nad placebo; por. rozdział 4.3.1.3.), brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio oceniających wpływ wnioskowanej technologii na czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową i/albo na przeżycie całkowite (w opracowaniu przeprowadzono konwersję punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych na przeżycie wolne od opieki całodobowej).

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (roztwór doustny) współfinansowanego ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu: leczenie choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w warunkach polskich.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do części A 1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [6] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; zgodnie z założeniami zaadaptowanego do warunków polskich modelu brytyjskiego [23] w opracowaniu założono, że 40% pacjentów z analizowanej populacji objętych jest opieką całodobową w punkcie początkowym analizy – wśród tych pacjentów dodatkowy efekt kliniczny memantyny (przedłużenie czasu do konieczności poddania pacjenta ciągłej opiece całodobowej i zmniejszone tempo pogarszania się jakości życia) nie będzie się manifestował, jednak z dużym prawdopodobieństwem będą oni stosowali memantynę w praktyce klinicznej (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w połączeniu z najlepszym leczeniem objawowym wśród pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano donepezyl, rywastygminę, placebo (rozumiane jako samo najlepsze leczenie objawowe) w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu oraz placebo (rozumiane jako samo najlepsze leczenie objawowe) w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu (**C**),
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [9] przy porównaniu wnioskowanej technologii ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy nie uwzględniono efektów zdrowotnych; przy porównaniu wnioskowanej technologii z placebo uwzględniono efekty zdrowotne obserwowane w horyzoncie trwania badań klinicznych, w tym: progresję (przejście do stanu wymagającego ciągłej opieki całodobowej), jakość życia oraz zgon (z uwagi na brak dowodów w postaci wyników badań klinicznych świadczących o wpływie leczenia na przeżycie całkowite, powyższy wpływ uwzględniono w ramach analizy wrażliwości) – zgodnie z założeniami zaadaptowanego do warunków polskich modelu brytyjskiego [23] w niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośredni wpływ zastosowania memantyny na wyniki zdrowotne w skalach specyficznych m.in. dla choroby Alzheimera (krótka skala oceny stanu psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) lub wystandaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego (ang. *Standardized Mini-Mental State Examination*; SMMSE) i współczynnik codziennej aktywności (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Index*; ADCS-ADL)), które następnie zostały przekonwertowane na wyniki użyteczności. W opracowaniu uwzględniono wpływ memantyny na punkty końcowe zidentyfikowane w ramach przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych oraz punkty końcowe, wobec których manifestuje się skuteczność memantyny udokumentowana na podstawie wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności wewnętrznej – badań obserwacyjnych przeprowadzanych z reguły dla dłuższych okresów obserwacji niż randomizowane badania kliniczne. Niemniej jednak założono, że dodatkowy efekt będzie manifestował się tylko w okresie obserwacji randomizowanych badań klinicznych – po zakończeniu tego okresu tempo zmian będzie identyczne w obydwu porównywanych grupach (**O**),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności, bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (tylko w ramach analizy wrażliwości zakładającej wpływ memantyny na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji), inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4, § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [15] (O).

[REDACTED]

Strategia analityczna opierała się na adaptacji do warunków polskich opublikowanego modelu ekonomicznego [23] o wysokiej wiarygodności przygotowanego przez ekspertów współpracujących z *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [6]. Przeprowadzona adaptacja polegała nie tylko na przypisaniu kosztów i zasobów medycznych zużywanych w praktyce klinicznej w Polsce, ale również na pełnym odwzorowaniu obliczeń modelu referencyjnego oraz na aktualizacji danych wejściowych opublikowanego w 2012 roku modelu ekonomicznego [23]. W ramach aktualizacji uwzględniono wyniki przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego medycznych baz danych [9].

Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej w pełni *de novo* z uwagi na brak możliwości skorelowania punktów końcowych badań klinicznych z wynikami użyteczności na podstawie dostępnych danych (w zaadaptowanym modelu uwzględniono nieopublikowane dane indywidualnych pacjentów włączonych do badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [23]; nie są dostępne wyniki analogicznych badań przeprowadzonych w warunkach polskich).

W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych [9] wykazano wyższą skuteczność memantyny w porównaniu do placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Alzheimera, co uwarunkowało przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności. Mając na uwadze wymagania stawiane analizom ekonomicznym w Polsce [15] i dostępne informacje kliniczne (bezpośredni wpływ zastosowania memantyny na skorelowane z jakością życia wyniki skal specyficznych dla niniejszego schorzenia oraz prawdopodobny, choć jednoznacznie niepotwierdzony, wpływ na długość życia) dla porównania wnioskowanej technologii z placebo, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

W ramach przeglądu medycznych baz danych [9] przeprowadzono bezpośrednie oraz pośrednie porównanie efektywności wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania donepezylu i rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu. Wykazano brak istotnych różnic w efektywności ww. interwencji. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, przy założeniu takiej samej skuteczności stosowania memantyny, donepezylu i rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [15] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii wiąże się z takim samym efektem klinicznym oraz jest tańsze w odniesieniu do stosowania donepezylu i rywastygminy z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, w horyzoncie trwania badań klinicznych.

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania memantyny z placebo wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Zmianę wnioskowania zaobserwowano jedynie w przypadku testowania maksymalnego zakresu wartości tylko 1 z 24 parametrów niepewnych.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z placebo wykazały, że największy wpływ na wnioskowanie ma zmiana źródła informacji na temat wag użyteczności uwzględnionych w analizie stanów.

W ramach analizy wrażliwości ustalono, że uwzględnienie najnowszych danych w zakresie wpływu wnioskowanej technologii na MMSE (wyniki randomizowanego jednorocznego badania klinicznego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii [37], [38]) skutkuje dominacją memantyny nad placebo z obu perspektyw. Niemniej jednak wyniki prezentowanego scenariusza analizy wrażliwości należy traktować z należytą ostrożnością, gdyż algorytmy konwersji wykorzystane w niniejszym opracowaniu uwzględniają skalę MMSE, podczas gdy wyniki raportowane przez Howarda i wsp. dotyczą wystandaryzowanej skali MMSE [37], [38].

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania stosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w odniesieniu do inhibitorów zmianę wnioskowania zaobserwowano w przypadku:

- uwzględnienia dawki donepezylu równej 5 mg na dobę – w ramach tego scenariusza analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest droższe od donepezylu z obu perspektyw,
- zmiany preparatu wyznaczającego limit (na preparat w tabletkach) w nowej grupie limitowej, w której współfinansowana jest memantyna – w ramach tego scenariusza analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest droższe z perspektywy płatnika publicznego zarówno w odniesieniu do donepezylu jak i w odniesieniu do rywastygminy oraz droższe od donepezylu z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- uwzględnienia w obliczeniach wszystkich prezentacji Memabix® lub wyłączenie tabletek – w ramach tego scenariusza stosowanie memantyny okazało się droższe od donepezylu z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wynosi 93,6% z perspektywy płatnika publicznego oraz 92,3% z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (wiąże się z wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość) od stosowania placebo w analizowanym wskazaniu wyniosło 97,1%.

Do ograniczeń analizy zaliczono: brak możliwości w pełni wiarygodnego określenia kosztów opieki w warunkach polskich (przy wyższych niż zakładano kosztach opieki zaobserwowano dominację ocenianej interwencji nad placebo), brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio oceniających wpływ wnioskowanej technologii na czas do wystąpienia konieczności opieki całodobowej i/albo na przeżycie całkowite. Zastosowana w niniejszym opracowaniu metoda konwersji wyników randomizowanych badań klinicznych do wyników użyteczności jest standardowym podejściem do rozważanego problemu decyzyjnego [57]-[67], [122]-[124], [138].

Wyniki większości opublikowanych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wskazują na zasadność ekonomiczną zastosowania memantyny w odniesieniu do placebo; wyjątek stanowi najnowszy raport NICE, którego wnioski oparto na wynikach modelu zaadaptowanego do warunków polskich w niniejszej analizie. Uwzględnienie sugerowanej ceny zbytu netto ocenianego produktu (koszt jednostkowy memantyny ponad 6-krotnie niższy niż uwzględniono w raporcie NICE [23]) i danych kosztowy z modelu brytyjskiego spowodowało zmianę wnioskowania w odniesieniu do referencyjnego modelu (dominacja w miejsce braku kosztowej-użyteczności przy prognozie ustalonym na poziomie nie przekraczającym 30 tys. GBP; por. informacje przedstawione w rozdziałach: 4.3.1.3. i 6.2.).

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do części A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [6] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; zgodnie z założeniami zaadaptowanego do warunków polskich modelu brytyjskiego [23] w opracowaniu założono, że 40% pacjentów z analizowanej populacji objętych jest opieką całodobową w punkcie początkowym analizy – wśród tych pacjentów dodatkowy efekt kliniczny memantyny (przedłużenie czasu do konieczności poddania pacjenta ciągłej opiece całodobowej i zmniejszone tempo pogarszania się jakości życia) nie będzie się manifestował, jednak z dużym prawdopodobieństwem będą oni stosowali memantynę w praktyce klinicznej **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w połączeniu z najlepszym leczeniem objawowym wśród pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano donepezyl, rywastygminę, placebo (rozumiane jako samo najlepsze leczenie objawowe) w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu oraz placebo (rozumiane jako samo najlepsze leczenie objawowe) w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [9] przy porównaniu wnioskowanej technologii ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy nie uwzględniono

- efektów zdrowotnych; przy porównaniu wnioskowanej technologii z placebo uwzględniono efekty zdrowotne obserwowane w horyzoncie trwania badań klinicznych, w tym: progresję (przejsięcie do stanu wymagającego ciągłej opieki całodobowej), jakość życia oraz zgon (z uwagi na brak dowodów w postaci wyników badań klinicznych świadczących o wpływie leczenia na przeżycie całkowite, powyższy wpływ uwzględniono w ramach analizy wrażliwości) – zgodnie z założeniami zaadaptowanego do warunków polskich modelu brytyjskiego [23] w niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośredni wpływ zastosowania memantyny na wyniki zdrowotne w skalach specyficznych m.in. dla choroby Alzheimera (krótka skala oceny stanu psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) lub wystandaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego (ang. *Standardized Mini-Mental State Examination*; SMMSE) i współczynnik codziennej aktywności (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Index*; ADCS-ADL)), które następnie zostały przekonwertowane na wyniki użyteczności. W opracowaniu uwzględniono wpływ memantyny na punkty końcowe zidentyfikowane w ramach przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych oraz punkty końcowe, wobec których manifestuje się skuteczność memantyny udokumentowana na podstawie wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności wewnętrznej – badań obserwacyjnych przeprowadzanych z reguły dla dłuższych okresów obserwacji niż randomizowane badania kliniczne. Niemniej jednak założono, że dodatkowy efekt będzie manifestował się tylko w okresie obserwacji randomizowanych badań klinicznych – po zakończeniu tego okresu tempo zmian będzie identyczne w obydwu porównywanych grupach **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności, bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (tylko w ramach analizy wrażliwości zakładającej wpływ memantyny na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji), inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4, § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [15] **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Obecnie produkt leczniczy Memabix® nie jest finansowany ze środków publicznych.

Podmiot odpowiedzialny, firma Adamed Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Memabix® w postaci roztworu doustnego w dawce 10 mg memantyny na ml, opakowanie 100 ml.

[REDACTED]

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W opracowaniu uwzględniono wszystkie wskazania do stosowania produktu leczniczego Memabix® [5].

Substancje stosowane w leczeniu umiarkowanej postaci choroby Alzheimera (donepezyl oraz rywastygmina), współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w grupie limitowej 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera (odpłatność pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania) [30].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą o wyższym koszcie wnioskowanej technologii w odniesieniu do donepezylu oraz rywastygminy z perspektywy płatnika publicznego (por. rozdział 4.2.) i na tej podstawie wyższym stosunku kosztu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Niemniej jednak

* preparaty donepezylu: Donepezil Polfarmex oraz Donestad nie są refundowane we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy’ego, otępienie w przebiegu choroby Parkinsona [30]

† preparaty rywastygminy: Exelon, system transdermalny, Exelon, roztwór doustny, Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, 56 tabl., nie są refundowane we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy’ego [30]

wyniki dotyczą tylko pacjentów o umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera – części pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Mając na uwadze proponowane przez Ministra Zdrowia zmiany w ustawie o refundacji (pominięcie lub obniżenie wpływu zakresu wskazań do stosowania przy tworzeniu grup limitowych), a także mając na celu przedstawienia Decydentom wszystkich aspektów refundacyjnych w ramach analizy wrażliwości, jako hipotetyczny scenariusz zaprezentowano wyniki przy uwzględnieniu włączenia wnioskowanej technologii do grupy 186.0.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii i sugerowanego sposobu refundacji zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [10]. Podsumowanie przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [11].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

2.2.1. CHARAKTER I DAWKOWANIE WNISKOWANEJ TECHNOLOGII

Mając na uwadze dostępne źródła informacji na temat skuteczności wnioskowanej technologii [9], a także opinie ekspertów klinicznych (por. wyniki badania kwestionariuszowego – rozdział 12.1. i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego) i wytyczne kliniczne [10], w ramach niniejszej analizy uwzględniono stosowanie memantyny w monoterapii oraz jej stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem acetylocholinoesterazy (w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono donepezyl, ponieważ taki schemat leczenia stosowano w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii skojarzonej [9]).

Powyższa opcja terapeutyczna wydaje się być częściej stosowana w chwili obecnej w analizowanej populacji niż sama monoterapia. Niemniej jednak możliwość zastosowania memantyny w skojarzeniu z inhibitorem acetylocholinesterazy będzie prawdopodobnie ograniczona ze względu na coraz częstsze informacje kliniczne świadczące o niższym dodatkowym efekcie zdrowotnym wynikającym z terapii skojarzonej (por. m.in. interpretacja wyników badania [37]).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono monoterapię memantyną ze względu na: potencjalnie wyższą wiarygodność badań klinicznych oceniających jej skuteczność w odniesieniu do badań

klinicznych oceniających skuteczność terapii skojarzonej [9] oraz założenia referencyjnego modelu ekonomicznego [23]. Dodatkowo wytyczne praktyki klinicznej z Wielkiej Brytanii (*National Institute of Health and Clinical Excellence* [94], [95], *British Association for Psychopharmacology* [96]) nie rekomendują terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem cholinesterazy, ponieważ nie ma dowodów na jej większą skuteczność w porównaniu do monoterapii. Wytyczne kanadyjskie [97] poruszają kwestię stosowania kombinacji inhibitora cholinesterazy z memantyną w leczeniu choroby Alzheimera. Połączenie tych związków jest racjonalne z punktu widzenia mechanizmu działania, jednak brak jest wystarczających dowodów potwierdzających większą skuteczność terapii skojarzonej od monoterapii.

Na uwagę zasługuje, że wyniki porównania memantyna vs. placebo można utożsamiać z wynikami porównania memantyna + donepezyl vs. placebo + donepezyl. Niemniej jednak mając na uwadze potencjalną kategorię kosztu różniącego (koszt donepezylu) w ramach analizy wrażliwości uwzględniono porównanie terapii skojarzonej memantyny i donepezylu z monoterapią donepezylem.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [10].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce produktu leczniczego Memabix® [5], maksymalna dawka dobową wnioskowanej technologii wynosi 20 mg. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w ciągu pierwszych trzech tygodni, dawkę należy zwiększać stopniowo, o 5 mg co tydzień, do chwili osiągnięcia dawki podtrzymującej.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono maksymalną dawkę dobową równą 20 mg, gdyż jest to również średnia dawka terapeutyczna wskazana przez wszystkich ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym na potrzeby analizy. Dodatkowo, powyższa dawka jest zgodna z dawką docelową uwzględnioną w referencyjnych badaniach klinicznych [1], [2]. W ramach analizy wrażliwości dla porównania z donepezylem uwzględniono również mniejszą dawkę – 10 mg, od której pacjenci mogą rozpoczynać leczenie [5]. Konserwatywnie, w opracowaniu pominięto etap miareczkowania dawki memantyny – nie są dostępne informacje na temat średnich dawek memantyny w okresie poprzedzającym osiągnięcie docelowej dawki terapeutycznej.

Jak przedstawiono wcześniej, memantyna stosowana jest również w terapii skojarzonej zarówno z donepezylem jak i rywastygminą w leczeniu umiarkowanej oraz ciężkiej postaci choroby Alzheimera. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych dawkowanie memantyny w terapii skojarzonej jest takie samo jak w monoterapii (por. rozdział 12.1.).

2.2.2. PRZEŻYCIE NA TERAPII

Czas terapii memantyną określono na podstawie raportowanego w badaniach klinicznych odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia (brak danych pozwalających określić wspomniany parametr w praktyce klinicznej). Informację dotyczącą dyskontynuacji leczenia przedstawiono w trzech badaniach klinicznych [1], [2], [36] zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [9].

W badaniu [1] 29 z 126 (23%) pacjentów przyjmujących memantynę przerwało leczenie w okresie obserwacji 28 tygodni; w badaniu [2] – 44 z 178 (25%; horyzont badania 24 tygodnie), natomiast w badaniu [36] – 2 z 13 (15%) pacjentów przerwało leczenie w horyzoncie badania wynoszącym 28 tygodni. W celu otrzymania odsetka pacjentów przyjmujących memantynę, którzy przegrali leczenie w średnim horyzoncie badań klinicznych (średni ważony liczbą pacjentów okres obserwacji równy 180,28 dni), przeprowadzono meta-analizę powyższych wartości, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Prawdopodobne jest, że przerwanie leczenia w zależności od czasu nie jest funkcją liniową, jednak z uwagi na brak danych (dostępne jedynie dane dla pojedynczych punktów czasowych) nie było możliwe określenie bardziej złożonych zależności i w opracowaniu uwzględniono stałe, niezależne od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia terapii memantyną, prawdopodobieństwo przerywania leczenia, analogicznie jak miało to miejsce w referencyjnym modelu ekonomicznym [23].

Tabela 1. Odsetek pacjentów stosujących memantynę, którzy przegrali leczenie przed zakończeniem badania. Synteza ilościowa wyników badań klinicznych.

Badanie	Liczba pacjentów w grupie	Liczba pacjentów przerywających leczenie
Reisberg [1]	126	29
Van Dyck [2]	178	44
Wang [36]	13	2
Test Q Cochran'a; model meta-analizy	$p = 0,7994$; <i>fixed effect model (ang.)</i>	
Proporcja (95% CI) *	23,9% (95%CI: 19,4%-28,7%)	

* meta-analizę proporcji przeprowadzono z wykorzystaniem transformacji arcsin² [12].

Odsetek pacjentów przyjmujących memantynę, którzy przegrali leczenie w średnim okresie obserwacji badań klinicznych, wyniósł 23,9% (95% CI: 19,4 – 28,7%). Na podstawie powyższych danych obliczony średni odsetek pacjentów przerywających leczenie każdego miesiąca, który wyniósł 4,50% (95% CI: 3,57 – 5,55%). Wartość ta została uwzględniona w niniejszym opracowaniu przy porównaniu stosowania memantyny z placebo.

Na podstawie badania [73] określono odsetek pacjentów przyjmujących memantynę stosowaną w terapii skojarzonej z donepezylem, którzy przegrali leczenie w okresie obserwacji równym 24 tygodnie. Powyższy odsetek wyniósł 14,9% (95% CI: 10,3 – 20,1%) i został uwzględniony w ramach

analizy wrażliwości oceniającej zasadność ekonomiczną zastosowania memantyny w skojarzeniu z inhibitorem acetylocholinesterazy. Na podstawie powyższych danych średni odsetek pacjentów przerywających duoterapię każdego miesiąca wyniósł 2,85% (95% CI: 1,94 – 3,95%).

W ramach porównania stosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy przyjęto 100% przeżywalność na terapii w horyzoncie badań klinicznych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (szczegóły w rozdziale 0.). Mając na uwadze wyższy koszt wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego wskazane założenie należy traktować, jako konserwatywne.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

2.3.1. WYBÓR KOMPparatorÓW

Na podstawie analizy danych z wytycznych praktyki klinicznej, analizy wskazań rejestracyjnych oraz refundacyjnych, a także opinii ekspertów klinicznych ustalono, że najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z analizowaną interwencją stosowaną w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu będzie placebo (rozumiane jako brak stosowania memantyny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji, w skojarzeniu lub bez stosowania inhibitora acetylocholinesterazy, tj. placebo w monoterapii lub placebo w skojarzeniu z donepezylem w zależności od charakteru ocenianej interwencji, w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym) oraz stosowanie aktualnie refundowanych w ww. wskazaniu opcji terapeutycznych – donepezylu oraz rywastygminy.

Z uwagi na brak innych substancji zarejestrowanych do stosowania w chorobie Alzheimera o ciężkim nasileniu, jedynym komparatorem dla stosowania memantyny w tym wskazaniu jest placebo.

Mając na uwadze brak dostępnych informacji klinicznych bezpośrednio wskazujących na wyniki porównania skuteczności stosowania memantyny w odniesieniu do placebo w leczeniu choroby Alzheimera w poszczególnych stopniach nasilenia, a także przy uwzględnieniu struktury modeli ekonomicznych wykorzystanych w ramach oceny zasadności ekonomicznej stosowania memantyny w analizowanym wskazaniu (wszystkie modele uwzględniające stany skupiające pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu; por. informacje przedstawione w rozdziałach: 3.5. i 6.2.) w niniejszym opracowaniu zasadność ekonomiczną zastosowania memantyny w odniesieniu do placebo oceniono łącznie wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym i ciężkim nasileniu.

Na szczególną uwagę zasługuje, że stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu należy traktować wyłącznie jako komparatory pomocnicze – zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.) memantyna z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie zastępować wskazanych schematów terapeutycznych, a będzie ich uzupełnieniem. Zgodnie z opinią ekspertów memantyna najczęściej jest dodawana do terapii z wykorzystaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy wśród pacjentów z ww. populacji. Niemniej jednak może to ulec zmianie mając na uwadze najnowsze dowody wskazujące na niewielki efekt wynikający z rozszerzenia schematu terapeutycznego o memantynę (potencjalny efekt antagonistyczny) [93]. Dodatkowo wytyczne praktyki klinicznej z Wielkiej Brytanii [94], [95], [96] oraz Kanady [97] nie rekomendują stosowania kombinacji inhibitora cholinesterazy z memantyną w leczeniu choroby Alzheimera. Połączenie tych związków jest racjonalne z punktu widzenia mechanizmu działania, jednak brak jest wystarczających dowodów potwierdzających większą skuteczność terapii skojarzonej od monoterapii (por. rozdział 2.2.1.).

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [10].

2.3.2. DAWKOWANIE I PRZEŻYCIE NA TERAPII Z WYKORZYSTANIEM KOMPARATORÓW

Zgodnie z opinią ekspertów, donepezyl stosowany jest w dawce dobowej równej 10 mg (wartość jednomyślnie wskazana przez wszystkich ekspertów klinicznych). Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego określono, że leczenie donepezylem rozpoczyna się od dawki 5 mg na dobę. Po okresie jednego miesiąca dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę, co stanowi maksymalną zalecaną dawkę dobową [8].

W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej uwzględniono maksymalną dawkę dobową donepezylu, wskazaną jednocześnie przez wszystkich ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawkę 5 mg, która najprawdopodobniej stosowana jest w łagodnej postaci choroby Alzheimera [7], [98].

Zgodnie z opinią ekspertów, rywastygmina stosowana jest w średniej dawce dobowej równej 11 mg (zakres: 10,5 – 12,0; 95% CI: 10,02 – 11,98). Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego określono, że leczenie rywastygminą rozpoczyna się od dawki 3 mg na dobę [7]. Po okresie minimum dwóch tygodni dawkę można zwiększyć do 6 mg na dobę, a następnie do 9 mg i 12 mg na dobę. W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią dobową dawkę wskazaną przez ekspertów klinicznych; w ramach analizy wrażliwości – wartość minimalną i maksymalną z odpowiedzi ekspertów.

W ramach porównania stosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy przyjęto 100% przeżywalność na terapii rywastygminą lub donepezylem w horyzoncie badań klinicznych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (szczegóły w rozdziale 0.).

W przypadku oceny zasadności ekonomicznej stosowania duoterapii memantyna + inhibitor acetylocholinoesterazy uwzględniono niższe przeżycie na monoterapii donepezylem niż przeżycie na duoterapii, zgodnie z wynikami badania Tariot i wsp. 2004 (ryzyko względne dyskontynuacji duoterapii w odniesieniu do monoterapii wyniosło 0,59; 95% CI: 0,39 – 0,87) [73].

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Memabix[®] [5] i zakres wnioskowanego wskazania, który w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem oraz z charakterystyką pacjentów włączonych do badań klinicznych stanowiących dowód na skuteczność wnioskowanej technologii i zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [9].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [5]. Szczegółowe informacje na temat charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji znajdują się w rozdziale 3.5. Mając na uwadze brak odpowiednich danych dotyczących pacjentów z analizowanej populacji w Polsce w opracowaniu uwzględniono charakter populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii określony na podstawie wyników dwóch badań obserwacyjnych zbierających informacje na temat stanu zdrowia oraz zużycia zasobów w warunkach brytyjskich [18], [19]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono charakterystykę pacjentów uwzględnionych przy estymacji algorytmów konwersji wyników randomizowanych badań klinicznych na wyniki użyteczności w ramach zaadaptowanego do warunków polskich modelu ekonomicznego przygotowanego przez ekspertów współpracujących z *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [23].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

W ramach systematycznego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych porównujących stosowanie memantyny w umiarkowanej postaci choroby Alzheimera z donepezylem lub rywastygminą [9]. Zidentyfikowano natomiast badania, w których porównywano memantynę z placebo i inhibitor acetylocholinoesterazy z placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu lub w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [9].

Nie odnaleziono również badań porównujących stosowanie memantyny z placebo tylko w ciężkiej postaci choroby Alzheimera [9]. Jedyne dostępne dane dotyczą porównania efektywności klinicznej memantyny z placebo w umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Alzheimera (wyniki raportowane w odniesieniu do obydwu analizowanych grup pacjentów łącznie) [9]. Odnaleziono również badania kliniczne porównujące skuteczność duoterapii memantyną i inhibitorem acetylocholinoesterazy ze skutecznością monoterapii inhibitorem acetylocholinoesterazy [9].

Wszystkie odnalezione w ramach przeglądu badania dotyczą memantyny w postaci tabletek powlekanych. W ramach analizy klinicznej przedstawiono szczegółowe wyniki nieopublikowanego badania biorównoważności dla memantyny w postaci tabletek powlekanych oraz roztworu doustnego [9]. 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 [9]. Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na biorównoważność memantyny w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych [9].

2.5.1. MEMANTYNA VS. PLACEBO

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [9] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Alzheimera jest bardziej skuteczne od placebo. Na tej podstawie w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono efekty zastosowania ww. interwencji.

Wyniki badań klinicznych [1], [2], [36], [37], [38] wskazują, że zastosowanie memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z (opis prezentowanych skal zamieszczono w [9], [10]):

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszym wynikiem w skali CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania, w skali ADCS-ADL₁₉ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności oraz w skali FAST oceniającej zaawansowanie choroby,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: SIB oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych i NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów i GDS oceniającej pogorszenie stanu pacjentów [1], BGP oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki [2],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: GDS oceniającej pogorszenie stanu pacjentów i RUD oceniającej obciążenie opiekunów [1], BGP oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki [2] oraz ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów [36],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w pomiarach: stężenia białka T-tau, białka P-tau₁₈₁, amyloidu β 40 i amyloidu β 42 [36],
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym spadkiem tempa metabolizmu glukozy w częściach mózgu bardziej narażonych na zmiany spowodowane postępem choroby Alzheimera w grupie badanej leczonej memantyną, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [36],
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszym wynikiem w skali SMMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów i w skali BADLS oceniającej funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym [37], [38],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: NPI oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów, DEMQOL-Proxy oceniającej jakość życia pacjentów oraz GHQ-12 oceniającej jakość życia opiekunów pacjentów [37], [38].

Wyniki dla memantyny w terapii skojarzonej z donepezylem uzyskane w ramach randomizowanego badania klinicznego [73]-[78] wskazują, że podanie w grupie badanej memantyny (w terapii skojarzonej z donepezylem) w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo (monoterapii donepezylem) wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszym wynikiem: w skali SIB oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych, w skali ADCS-ADL₁₉ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności (według obliczeń autorów analizy w oparciu o dane dla analizy LOCF pacjenci z porównywanych grup uzyskali podobny wynik), w skali CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania, w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów oraz w skali BGP oceniającej uzależnienie pacjentów geriatrycznych od opieki,

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem subskali NPI oceniającej obciążenie opiekuna pacjenta,
- istotnie statystycznie lepszymi wynikami uzyskanymi z zastosowaniem skal: SIB ($p < 0,001$) i ADCS-ADL₁₉ ($p = 0,03$) (analiza wyników pacjentów w populacji ITT).

Powyższe wyniki świadczą o wpływie leczenia memantyną pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera na postęp (progresję) choroby w zakresie poszczególnych domen funkcjonowania pacjenta.

Wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych o najwyższej wiarygodności wewnętrznej świadczą o wpływie wnioskowanej technologii lekowej na wyniki zdrowotne oceniane w skalach specyficznych dla rozpatrywanego schorzenia. Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ zastosowania memantyny na wyniki użyteczności (np. jakość życia mierzona w skalach umożliwiających estymację lat życia skorygowanych o jakość, przeżycie całkowite czy przeżycie wolne od konieczności objęcia pacjenta całodobową opieką wynikającą z braku możliwości samodzielnego funkcjonowania). Niemniej jednak dostępne informacje wskazują na możliwość konwersji wyników randomizowanych badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 3.6.2. i 6.2.).

O zasadności przeprowadzenia konwersji punktów końcowych badań klinicznych do punktów końcowych użyteczności świadczą również wyniki badań o niższej wiarygodności zidentyfikowanych w ramach przeglądu [9] – badań obserwacyjnych przeprowadzonych w dłuższym horyzoncie obserwacji niż badania randomizowane i świadczących o wpływie zastosowania memantyny na czas do konieczności objęcia pacjenta całodobową opieką (por. m.in. wyniki badań [14], [20]) czy wpływie zastosowania memantyny na przeżycie całkowite pacjentów z chorobą Alzheimera (np. efekt obserwowany wyłącznie w prospektywnym badaniu [14] przy uwzględnieniu istotności statystycznej poszczególnych predyktorów wieloczynnikowego modelu regresji, w tym zastosowania memantyny, ustalonej na poziomie $p < 0,1$).

Z uwagi na brak badań klinicznych o wysokiej wiarygodności świadczących o wpływie stosowania ocenianej interwencji na przeżycie całkowite pacjentów, różnice we wnioskowaniu dotyczącym tego wpływu określonego na podstawie wyników badań o niższej wiarygodności (np. istotny wpływ [14] vs. brak istotnego wpływu [20]) w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono wpływu zastosowania memantyny na przeżycie całkowite analizowanych pacjentów – zdecydowano o uwzględnieniu tego aspektu wyłącznie w ramach analizy wrażliwości [23].

W opracowaniu zaadaptowano do warunków polskich model ekonomiczny opracowany przez ekspertów współpracujących z NICE z uwzględnieniem wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach brytyjskich [23].

Przedstawione w modelu [23] algorytmy konwersji uwzględniają następujące punkty końcowe badań klinicznych: MMSE oraz ADCS-ADL (konwertowaną do Barthel ADL i następnie do wyników użyteczności).

Mając powyższe aspekty na uwadze w analizie uwzględniono wartość wskaźnika ADCS-ADL₁₉ (ADCS-ADL_{sevre}) oraz MMSE [1], [2] jako miarę zaawansowania choroby (analogicznie jak w referencyjnym modelu ekonomicznym [23]). Nie są dostępne informacje pozwalające przeprowadzić konwersję pozostałych punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych do wyników użyteczności (brak odpowiednich badań lub brak odpowiedniego poziomu szczegółowości raportowania dostępnych badań).

Przy ocenie wpływu memantyny na wartość w skali MMSE najwłaściwszym podejściem byłoby uwzględnienie w analizie ekonomicznej wyników randomizowanego badania klinicznego [37], [38], przeprowadzonego w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii w 12 miesięcznym horyzoncie obserwacji. Jednak w chwili obecnej brak jest możliwości określenia korelacji pomiędzy SMMSE, a zgonem lub progresją rozumianą jako przejście ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej. Dodatkowo, populację badaną stanowili pacjenci, którzy wcześniej poddani zostali terapii donepezylem i na nią odpowiedzieli. Powyższe kryterium nie odzwierciedla rzeczywistej populacji uwzględniającej pacjentów, u których modyfikacja terapii jest wskazana wyłącznie przy braku odpowiedniej kontroli choroby z wykorzystaniem inhibitorów acetylocholinesterazy.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano żadnych badań przeprowadzonych dla warunków polskich [9].

Wyłącznie w badaniu [1] dokonano oceny wpływu zastosowania memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE.

W badaniu [1] nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartością parametru MMSE w grupie pacjentów leczonych memantyną oraz w grupie placebo ($p=0,18$). Jednak w sytuacji uwzględnienia w obliczeniach zagregowanych wyników w miejsce indywidualnych danych pacjentów oraz uwzględnienia rozkładu normalnego przy ocenie zakresu zmienności różnicy w wartości MMSE pomiędzy grupami, otrzymano istotną statystycznie różnicę (takie postępowanie przyjęto w analizie [23] mając na uwadze, że ocena MMSE nie była pierwszorzędowym punktem końcowym badania).

Dodatkowo, istotna statystycznie różnica w wartości wystandaryzowanej skali MMSE wykazana w badaniu [37], [38] może potwierdzać powyższe wnioski o istotności statystycznej różnicy w stopniu zaawansowania schorzenia mierzonego w skali MMSE. Należy podkreślić, że MMSE nie był pierwszorzędnym punktem końcowym badania [1], co mogło spowodować brak istotności statystycznej otrzymanego wyniku. Nie zidentyfikowano innych badań dotyczących oceny wpływu leczenia memantyną na wartość MMSE, w związku z czym w ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wyniki badania [1]. Z uwagi na niepewność tego założenie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant zakładający brak różnic pomiędzy wartością MMSE w grupie badanej i kontrolnej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również różnicę w wartości SMMSE raportowaną w badaniu [37], [38] w miejsce danych dotyczących MMSE z badania [1].

Podsumowując, w celu uwzględnienia wszystkich potencjalnych efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów, w niniejszym opracowaniu uwzględniono wpływ zastosowania memantyny w miejsce placebo na: prawdopodobieństwo progresji do stanu wymagającego ciągłej opieki całodobowej, jakość życia pacjenta w stanie niewymagającym całodobowej opieki oraz prawdopodobieństwo zgonu (wariant analizy wrażliwości), zgodnie z założeniami referencyjnego modelu ekonomicznego [23].

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających wpływ na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji).

Na uwagę zasługuje, że w większości opublikowanych analiz ekonomicznych uwzględniono wpływ zastosowanego leczenia memantyną na wydłużenie czasu do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową oraz na jakość życia pacjenta oraz nie uwzględniono wpływu zastosowanego leczenia na przeżycie całkowite [57]-[67], [122]-[124], [138]. Jedynie w pięciu zidentyfikowanych badaniach nie uwzględniono wpływu leczenia memantyną na jakość życia pacjenta, uwzględniono natomiast wpływ stosowania memantyny na: czas w stanie niewymagającym opieki całodobowej [69], stopień ciężkości choroby i stopień zależności pacjenta (przejsie do stanu wymagającego opieki całodobowej) [68], czas do objęcia opieką całodobową (instytucjonalizacji), czas do zależności [135], [136] oraz progresję wyrażoną poprzez zmianę wartości SIB (ang. *Severe*

Impairment Battery) [139]. W powyższych badaniach nie oceniano lat życia skorygowanych o jakość (QALYs) oraz nie uwzględniono wpływu zastosowanego leczenia na przeżycie całkowite [68], [69], [135], [136], [139].

W ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [9] wykazano, że podanie pacjentom z analizowanej populacji memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia pobudzenia [1], [2],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych (ogółem), zakażenia dróg moczowych, biegunki, bezsenności, [1], [2],
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu głowy [2],
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych [2],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: nietrzymania moczu, leku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypo-podobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zaparc [2].

Powyższe dane świadczą o zbliżonym profilu bezpieczeństwa, a ewentualne różnice dotyczą działań niepożądanych, których leczenie nie jest związane z istotnym dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego lub świadczeniobiorcy oraz nie wpływają na jakość życia pacjenta (por. rozdział 3.6.2.).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono możliwość zaprzestania leczenia przez pacjentów stosujących memantynę (parametr istotnie wpływający na zużycie kluczowych dla rozważanego problemu decyzyjnego zasobów medycznych [23]). Założono, że jednym z powodów dyskontynuacji leczenia jest wystąpienie działań niepożądanych, które mijają po odstawieniu leku i nie ma wtedy konieczności dalszego leczenia pacjentów.

2.5.2. MEMANTYNA VS DONEPEZYL

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną memantyny z donepezylem, stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [9].

W badaniu [140] wykazano, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu wiąże się z porównywalnym ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) oraz prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czyli poprawy wyników w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych. Analiza poszczególnych domen skali NPI oraz BEHAVE-AD wykazała natomiast, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu wiąże się z [9]:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w zakresie domen: urojenia, pobudzenie/agresja,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych w zakresie domen: poglądy urojeniowe i paranoidalne, omamy, agresja,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą redukcją w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w zakresie domen: depresja/ dysforia, apatia, drażliwość/ chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w zakresie domen: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych w zakresie domen: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, splątania, bezsenności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów, jadłowstrętu, utraty masy ciała, zgonu (z jakichkolwiek przyczyn), w okresie 12 miesięcy obserwacji [9].

Potencjalnie, również wyniki badania klinicznego [37], [38] mogłyby zostać wykorzystane przy bezpośrednim porównaniu memantyny oraz donepezylu, jednak zgodnie z informacją od autorów badania [109], jego celem nie było porównanie efektywności ww. substancji, ale ocena każdej substancji z osobna oraz ich łącznego działania. W związku z powyższym raportowane w badaniu [37], [38] wyniki nie dają możliwości porównania efektywności donepezylu oraz memantyny. Końcowe wyniki dla porównania każdej interwencji (donepezyl oraz memantyna) z placebo można jedynie wykorzystać do oceny różnicy w wartości SMMSE pomiędzy zaprzestaniem leczenia donepezylem i rozpoczęciem leczenia memantyną, a kontynuacją leczenia donepezylem. Powyższa różnica jest nieistotna statystycznie i wynosi -0,7 (95% CI: -1,6 – 0,2; $p=0,54$).

Z uwagi na wykazanie istotnej statystycznie różnicy w skuteczności klinicznej memantyny i donepezylu w przypadku niektórych domen skali NPI oraz BEHAVE-AD (przy braku istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie, czyli poprawy wyników w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych), dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie memantyny i donepezylu, które wykazało, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów oraz skali CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania, przy zastosowaniu donepezylu w dawce 5 mg/dobę, jak i 10 mg/dobę ([3] vs [39]).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu w dawce 5 mg/dobę wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) [39], [41] vs [79],
- brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [39], [3] vs [41] oraz ryzyka wystąpienia: zgonu [39], [3] vs [41], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [39], [3] vs [41], zawrotów głowy [39], [3] vs [41], bólu głowy [39], [41] vs [79], nieżyty nosa [3] vs [41].

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu w dawce 10 mg/dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [39], [3] vs [41], [80] oraz ryzyka wystąpienia: zgonu [39], [3] vs [41], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [39], [3] vs [41], działań niepożądanych (ogółem) [39], [41] vs [80], zawrotów głowy [39], [3] vs [41], nieżyty nosa [3] vs [41].

Powyższe wyniki świadczą o braku istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej memantyny oraz donepezylu stosowanych w leczeniu umiarkowanej postaci choroby Alzheimera. Ponadto wykazano, że jedyne różnice w profilu bezpieczeństwa (wykazane w ramach porównania pośredniego) dotyczą działań niepożądanych ogółem w przypadku zastosowania niższej dawki donepezylu (5 mg na dobę). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych zarówno w przypadku niższej (5 mg na dobę) jak i wyższej (10 mg na dobę) dawki donepezylu.

W ramach analizy nie uwzględniono różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w zakresie niektórych domen skali NPI oraz BEHAVE-AD ponieważ nie są dostępne informacje pozwalające przeprowadzić konwersję tych punktów końcowych do wyników użyteczności (brak odpowiednich badań). Dodatkowo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej rozumianej jako poprawa wyników w skali NPI oraz BEHAVE-AD (dla wszystkich domen łącznie).

Na podstawie zaprezentowanych wniosków z analizy klinicznej [9] w ramach niniejszego opracowania uwzględniono taką samą skuteczność memantyny i donepezylu stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu – nie uwzględniono wyników zastosowania porównywanych opcji w ramach oceny zasadności zastosowania memantyny w miejsce donepezylu w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

2.5.3. MEMANTYNA VS RYWASTYGMINA

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną memantyny z rywastygminą, stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [9].

W badaniu [140] wykazano, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej rywastygminy wiąże się z porównywalnym ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) oraz prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czyli poprawy wyników w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych. Analiza poszczególnych domen skali NPI oraz BEHAVE-AD wykazała natomiast, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej rywastygminy wiąże się z [9]:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w zakresie domen: urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych w zakresie domen: poglądy urojeniowe i paranoidalne,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą redukcją w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w zakresie domen: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą redukcją w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych w zakresie domen: zaburzenia aktywności, agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęki i fobie,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w zakresie domen: pobudzenie/ agresja, euforia, drażliwość/ chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych w zakresie domen: omamy, zaburzenia afektywne.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej rywastygminy wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, splątania, bezsenności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów, jadłowstrętu, utraty masy ciała, zgonu (z jakichkolwiek przyczyn), w okresie 12 miesięcy obserwacji [9].

Z uwagi na wykazanie istotnej statystycznie różnicy w skuteczności klinicznej memantyny i rywastygminy w przypadku niektórych domen skali NPI oraz BEHAVE-AD (przy braku istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie, czyli poprawy wyników w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych), dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie memantyny i rywastygminy, które wykazało, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej rywastygminy wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal (analiza LOCF[‡]):

- ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów ([39] vs [43], [81]),
- CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania ([39] vs [81]),

[‡] ang. *Last Observation Carried Forward*; analiza populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji;

- ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności ([39] vs [43]),
- NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych ([39] vs [43]).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej rywastygminy wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal (analiza uwzględniająca populację pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu i dla których są dostępne pomiary z zakresu skuteczności):

- ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów ([39] vs [81]),
- CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania ([39] vs [81]).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej rywastygminy wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) oraz zawrotów głowy [39], [41] vs [43], [81],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych (ogółem), bólu głowy [39], [41] vs [43], [81], pobudzenia [39], [41] vs [81].

Powyższe wyniki świadczą o braku istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej memantyny oraz rywastygminy stosowanych w leczeniu umiarkowanej postaci choroby Alzheimera. Wykazano, że różnice w profilu bezpieczeństwa (wykazane w ramach porównania pośredniego) dotyczą jedynie działań niepożądanych ogółem oraz zawrotów głowy. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania pozostałych działań niepożądanych. Ponadto uznano, że leczenie zawrotów głowy nie generuje istotnych kosztów dla płatnika publicznego lub płatnika oraz nie odnaleziono dowodów na wpływ zawrotów głowy na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2).

W ramach analizy nie uwzględniono różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w zakresie niektórych domen skali NPI oraz BEHAVE-AD ponieważ nie są dostępne informacje pozwalające przeprowadzić konwersję tych punktów końcowych do wyników użyteczności (brak odpowiednich badań). Dodatkowo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej rozumianej jako poprawa wyników w skali NPI oraz BEHAVE-AD (dla wszystkich domen łącznie).

Na podstawie zaprezentowanych wniosków z analizy klinicznej [9] w ramach niniejszego opracowania uwzględniono taką samą skuteczność memantyny i rywastygminy stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu – nie uwzględniono wyników zastosowania porównywanych opcji w ramach oceny zasadności zastosowania memantyny w miejsce rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia [6]:

- adaptację do warunków polskich opublikowanego modelu ekonomicznego o wysokiej wiarygodności [23] (adaptację polegającą nie tylko na przypisaniu kosztów i zasobów medycznych zużywanych w praktyce klinicznej w Polsce, ale również na pełnym odwzorowaniu obliczeń modelu referencyjnego oraz na aktualizacji danych wejściowych opublikowanego w 2012 roku modelu ekonomicznego),
- aktualizację danych wejściowych i założeń modelu referencyjnego w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w zakresie oceny efektywności analizowanej interwencji.

Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej *de novo* z uwagi na brak możliwości skorelowania punktów końcowych badań klinicznych z wynikami użyteczności na podstawie dostępnych danych (w zaadaptowanym modelu uwzględniono nieopublikowane dane indywidualnych pacjentów włączonych do badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [23]).

W ramach przeglądu systematycznego badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano 14 analiz ekonomicznych (por. rozdział 6.2.). W ramach niniejszego opracowania uwzględniono model referencyjny [23] ze względu na: wysoką wiarygodność (model przygotowany na potrzeby podjęcia decyzji refundacyjnej w Wielkiej Brytanii), aktualność modelu (jeden z najnowszych biorąc pod uwagę datę publikacji i prawdopodobnie najnowszy biorąc pod uwagę okres identyfikacji danych wejściowych) i raportowanie metod i wyników w pełni umożliwiających odzwierciedlenie przeprowadzonych obliczeń. Wykorzystanie tego modelu należy również traktować jako konserwatywne podejście do analizowanego problemu decyzyjnego, gdyż model referencyjny [23] jako jedyny wskazuje na brak zasadności ekonomicznej zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu danych kosztowych z Wielkiej Brytanii (por. rozdział 6.2.).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [9].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [27][14].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [6], [12], [13], [15], [27], [56].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [6] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [15].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [15] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (koszty ponoszone przez opiekunów na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji, absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich i nie odnaleziono bezpośrednich dowodów świadczących o wpływie zastosowania memantyny na wysokość wskazanych kategorii kosztu pośredniego.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Choroba Alzheimera jest schorzeniem przewlekłym, trwającym do końca życia pacjenta [10]. W związku z powyższym w analizie przyjęto horyzont czasowy do zgonu w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że oceniana interwencja nie będzie podawana przez cały okres horyzontu czasowego. Na podstawie wyników referencyjnych badań klinicznych dla stosowania memantyny w analizowanej populacji [1], [2] określono, że miesięczny odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia wynosi 4,50% (por. rozdział 2.2.). W związku z powyższym należy się spodziewać, że średni czas trwania terapii memantyną u pacjenta z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera nie przekroczy 2 lat (na podstawie modelu ekonomicznego średni czas trwania leczenia został ustalony na poziomie 1,21 lat; mediana – 0,90 roku). Potwierdzeniem powyższych wartości są opinie ekspertów, którzy w ramach badania kwestionariuszowego wskazali, że farmakoterapia choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu trwa maksymalnie kilka lat.

Techniczny horyzont analizy ekonomicznej przyjęto na poziomie równym 30 lat. W okresie tym umrze więcej niż 99,98% pacjentów z analizowanej populacji (średnia długość życia pacjenta równa 3,36 roku, zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy w przedziale od 20 do 40 lat. Dolną granicę niepewności długości horyzontu czasowego ustalono na takich samym poziomie jak przyjęto w modelu referencyjnym [23]; górną – przy uwzględnieniu różnicy pomiędzy wartością przyjętą w analizie podstawowej, a dolną wartością.

W przypadku porównania memantyny z donepezylem lub rywastygminą stosowanych w chorobie umiarkowanej, z uwagi na wykazany brak różnic w skuteczności klinicznej, przedstawiono wyniki dla horyzontu czasowego równego 12 miesięcy (52 tygodnie), co odpowiada czasowi trwania badania klinicznego bezpośrednio porównującego skuteczność kliniczną memantyny, donepezylu i rywastygminy [140].

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat długości okresu stosowania porównywanych interwencji w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu i nie ma możliwości oceny czy dla takiego horyzontu czasowego porównywane interwencje miałyby taką samą skuteczność. Z tego powodu nie przeprowadzono ekstrapolacji wniosków z porównania pośredniego odnoszących się do okresu obserwacji badań klinicznych.

Koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym. W modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania zmianę horyzontu czasowego analizy ekonomicznej można dokonać przy zmianie parametrów z wiersza 6. i 7. arkusza „Parametry”.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.4.1. MEMANTYNA VS PLACEBO

Na podstawie przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [9] ustalono, że wnioskowana technologia lekowa posiada dowody naukowe potwierdzające jej skuteczność w odniesieniu do punktów końcowych specyficznych dla niniejszego schorzenia – nie odnaleziono badań klinicznych o najwyższej wiarygodności wewnętrznej potwierdzających wpływ zastosowania memantyny na wyniki użyteczności, takie jak jakość życia umożliwiającą kalkulację lat życia skorygowanych o jakość, przeżycie całkowite czy inne aspekty związane np. ze zużyciem zasobów medycznych innych niż oceniany produkt. Na podstawie dostępnych danych ustalono, że wyniki zdrowotne raportowane w badaniach klinicznych o najwyższej wiarygodności znajdują przełożenia na wyniki użyteczności (jakość życia czy czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta ciągłą opieką całodobową). Aspekty te zostały potwierdzone w ramach badań klinicznych o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne dotyczące dłuższego niż w badaniach randomizowanych okresu obserwacji; por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Rozporządzenie Ministra Zdrowia [15] dopuszcza przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności z latami życia jako miarą efektów zdrowotnych. Brak jest dowodów naukowych w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych, czy jednoznacznych wyników badań obserwacyjnych świadczących o wpływie stosowania memantyny na przeżycie całkowite pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.). Biorąc jednak pod uwagę fakt, że przeżycie całkowite może zależeć od wyników zdrowotnych mierzonych w skalach specyficznych dla choroby Alzheimera (por. rozdział 3.5.), prawdopodobny jest również wpływ leczenia memantyną na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji. Potwierdzeniem powyższego są wyniki badania o niższej wiarygodności [14], wskazujące na przedłużenie życia pacjentów po zastosowaniu memantyny. Jednak z uwagi na brak potwierdzenia ww. efektu w innych źródłach (również w ramach innych badań o niższej wiarygodności), w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono wpływu leczenia na przeżycie całkowite, natomiast został on uwzględniony w ramach analizy wrażliwości. Na tej podstawie ustalono, że analiza kosztów-efektywności z latami życia jako miarą efektów zdrowotnych nie jest adekwatna do rozważanego problemu decyzyjnego.

Mając na uwadze wymagania stawiane analizom ekonomicznym w Polsce [15] oraz ww. aspekty rozważanego problemu decyzyjnego w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji połączoną z analizą inkrementalną uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo lata życia (LY; analiza kosztów-efektywności) jako wyniki zdrowotne uwzględnione w analizie inkrementalnej (rozumianej jako analiza, której pierwszorzędowym punktem końcowym jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności – koszt marginalny).

Przeprowadzenie wspomnianych typów analiz ekonomicznych zgodne jest z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [15].

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 111 381 PLN [21], [22] (trzykrotność produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 w Polsce).

Na uwagę zasługuje, że na podstawie wyników przeglądu systematycznego [9] ustalono, że dla porównania wnioskowanej technologii z placebo nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [27]. Niemniej jednak przedstawiono bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności mając na celu pełne zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania porównywanych interwencji.

Wyniki analizy podstawowej dla porównania memantyna vs. placebo w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 Rozporządzenia [15]),
- różnicy w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (różnicę w latach życia skorygowanych o jakość),
- ilorazu kosztów-efektywności i ilorazu kosztów-użyteczności (bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności) stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia [15]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [15]),

- ceny zbytu netto produktu leczniczego Memabix®, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do placebo jest równy 111 381 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [15]) lub, w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych cenę zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia [15].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy (średnia arytmetyczna) i estymacji przedziałowej (IQR; rozstęp kwartylny; ang. *interquartile range*),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do placebo i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (wygenerowano krzywe z uwzględnieniem wszystkich interwencji; obliczenia dotyczące identyfikacji optymalnej interwencji oparto na zasadzie minimalizacji wartości współczynnika korzyści monetarnej netto [ang. *net monetary benefit*; NMB]).

Przedstawione wartości określono na podstawie analizy uwzględniającej próbkowanie z rozkładu prawdopodobieństwa wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych w niniejszej analizie (Monte Carlo II rzędu z 10 000 symulacji; por. informacje przedstawione w Tabeli 26.).

Przy obliczeniach prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna lub tańsza (przy braku różnicy w QALY) w odniesieniu do placebo i z wybranej perspektywy ekonomicznej uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru (jest to *de facto* inna aranżacja inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności uwzględniająca wycenę jednostki efektu klinicznego na poziomie obowiązującego progu kosztowej-użyteczności): $INMB = \Delta E \times \lambda - \Delta C$, gdzie: INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto, ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY), ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych, λ – próg opłacalności (111 381 PLN).

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z: wartością współczynników ICUR niższą od wysokości progu - przy dodatkowych efektach zdrowotnych, wartością ICUR wyższą od wysokości progu - przy gorszych efektach zdrowotnych lub niższym kosztem stosowania przy takich samych efektach zdrowotnych.

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [15] i przy uwzględnieniu braku wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite wnioskowanie z analizy inkrementalnej przeprowadzono z uwzględnieniem inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

3.4.2. MEMANTYNA VS DONEPEZYL LUB RYWASTYGMINA

Na podstawie dostępnych danych klinicznych [9] w opracowaniu założono brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa memantyny, donepezylu i rywastygminy stosowanych w monoterapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.). Na tej podstawie zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia §5. ust. 3. [15]) dla stosowania ww. technologii lekowych.

W ramach analizy ekonomicznej zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji. Mając na uwadze przyjętą technikę analityczną konsekwencje ograniczono do lat życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji. Wszystkie konsekwencje zdrowotne mierzone w skalach specyficznych dla analizowanego schorzenia przedstawiono w Analizie klinicznej [9]. Zestawiono również efekty kliniczne porównywanych interwencji w okresie obserwacji badań klinicznych, jednak mając na uwadze przyjętą technikę analityczną dokonano tego zestawienia na etapie przedstawiania metodologii niniejszej analizy (por. rozdział 3.6.1.).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 Rozporządzenia [15]),
- różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (zgodnie z § 5 ust 3 rozporządzenia [15]),
- ilorazu kosztów-efektywności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia [15]),
- ceny zbytu netto produktu leczniczego Memabix[®], przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (zgodnie z § 5 ust 4 rozporządzenia [15]),
- ceny zbytu netto produktu leczniczego Memabix[®], przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [15]).

3.5. MODELOWANIE

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną w przypadku porównania stosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy (analiza minimalizacji kosztów; por. rozdział 3.4.2.) w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem ocenę wysokości zużycia zasobów medycznych (mg poszczególnych substancji czynnych) i przypisanie tym zasobom kosztów jednostkowych z wybranej perspektywy ekonomicznej w zakładanym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w odniesieniu do placebo z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej.

Z uwagi na brak badań obserwacyjnych, czy danych z rejestrów analizowanych pacjentów z Polski umożliwiających konwersję punktów końcowych badań klinicznych na wyniki użyteczności, modelowanie oparto na założeniach przedstawionych w raporcie oceny technologii medycznej wykonanym w związku z oceną wszystkich leków stosowanych w chorobie Alzheimera w Wielkiej Brytanii (donepezyl, rywastygmina, memantyna, galantamina) przez *Peninsula Technology Assessment Group* (PenTAG) na potrzeby *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Model odpowiednio dostosowano do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych, danych epidemiologicznych oraz poprzez aktualizację wszystkich danych wejściowych z zakresu efektywności i użyteczności

Modelowanie polegało przede wszystkim na opisanej w rozdziale 3.6.1.3. konwersji wyników uwzględnionych badań klinicznych do polskich wyników użyteczności, określeniu prawdopodobieństwa bazowego wystąpienia analizowanych zdarzeń wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przypisaniu analizowanym w opracowaniu zdarzeniom kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego lub świadczeniobiorcę w warunkach polskich.

Powody przeprowadzenia modelowania:

- zniwelowanie ograniczeń badań klinicznych o najwyższej wiarygodności, w tym ograniczeń związanych z krótkim okresem obserwacji i brakiem wyników użyteczności (potrzeba przełożenia efektywności eksperymentalnej, tzn. wyników pośrednich, wyrażonych w skali specyficznej dla badanej choroby na wyniki końcowe użyteczności),

- konieczność oceny wyników w rzeczywistej praktyce, gdy dostępne są jedynie wyniki badań eksperymentalnych oraz przenoszenie wyników uzyskanych w jednym kraju do innego,
- adaptacja wyników badań klinicznych do warunków praktyki w Polsce polegająca m.in. na dopasowaniu kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych do efektów klinicznych.

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca (interwał czasowy uwzględniony w modelu referencyjnym) [23].

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, ale również zwalidowano wnioskowanie z modelowania deterministycznego z wykorzystaniem modelowania probabilistycznego (przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości opisaną w rozdziale 3.4.),
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- nieliniowość oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

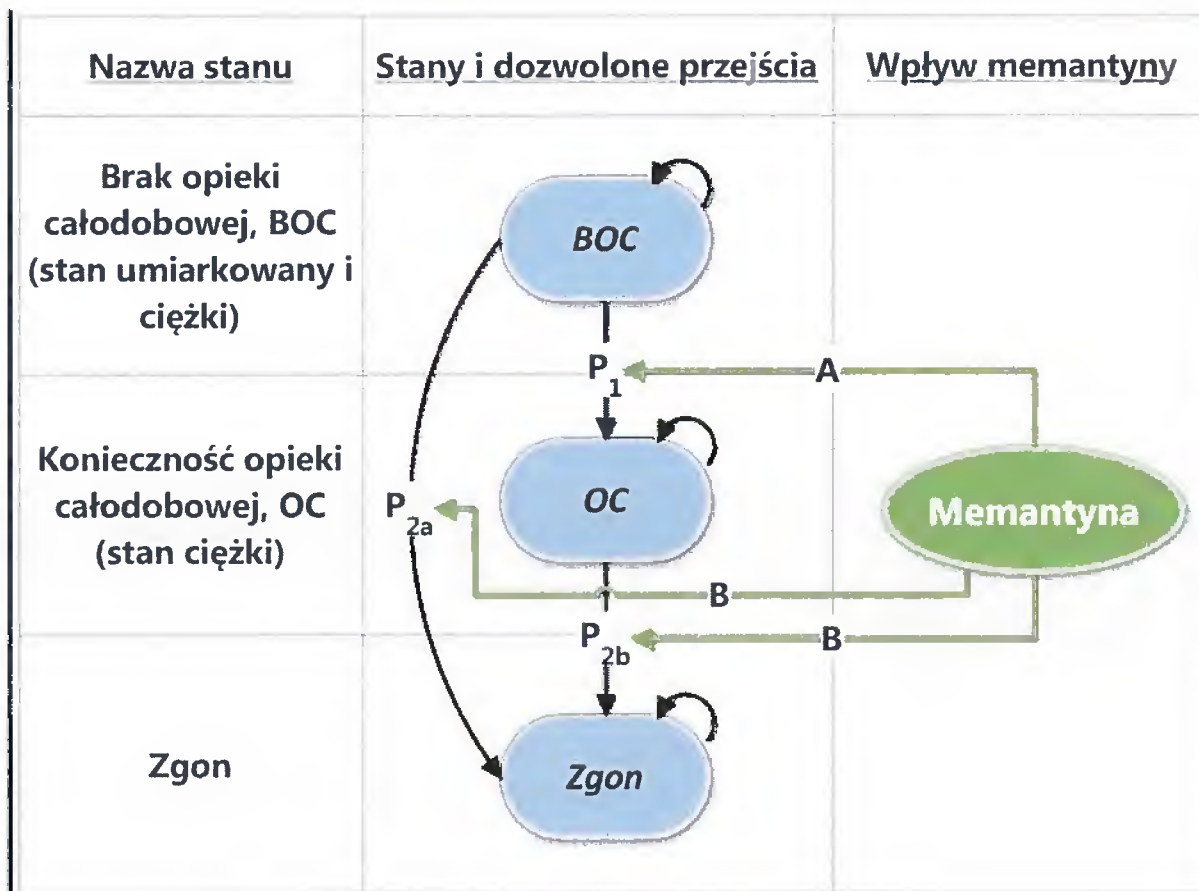
W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (punkt początkowy analizy uwzględniający moment rozpoczęcia terapii memantyną w grupie badanej).

W celu określenia istotnych punktów końcowych, tj. liczby lat życia, liczby lat życia skorygowanych o jakość i kosztu w horyzoncie analizy, każdą z grup różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia 30-letniego okresu obserwacji; por. rozdział 0.).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie (1 pacjent). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie.

W poszczególnych kohortach w punkcie początkowym analizy zastosowano: Memabix® (memantyna, roztwór doustny) lub placebo.

Skonstruowany model Markowa składa się z trzech stanów: brak konieczności objęcia pacjenta ciągłą opieką całodobową (BOC; choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu), konieczność objęcia pacjenta opieką całodobową (OC; choroba Alzheimera o ciężkim nasileniu zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie [23] świadczącymi, że konieczność objęcia opieką całodobową z reguły występuje tuż przed progresją do ciężkiej postaci choroby) oraz zgon. Poprzez progresję rozumiane jest przejście ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej. Schemat modelu decyzyjnego przedstawiono na rysunku poniżej.



Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „Brak opieki całodobowej” (BOC) lub stan „Opieka całodobowa” (OC). W kolejnych cyklach osoba w stanie „BOC” może zmienić stan na „OC”, pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Pacjent ze stanu „OC” może pozostać w obecnym stanie lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Początek modelowania jest równoznaczny z rozpoczęciem terapii memantyną w grupie badanej. Założono, że 40% pacjentów znajduje się w stanie OC na początku modelowania [23]. Wśród tych pacjentów dodatkowy efekt kliniczny memantyny (przedłużenie efektu do konieczności poddania pacjenta ciągłej opiece całodobowej) nie będzie się manifestował, jednak z dużym prawdopodobieństwem będą oni stosowali memantynę w praktyce klinicznej.

W modelu założono, że zgon pacjenta może nastąpić w dowolnym punkcie czasowym, w każdym ze stanów. Założono również brak możliwości powrotu do stanu niewymagającego opieki całodobowej ze stanu wymagającego opieki całodobowej.

Opis uwzględnionych w opracowaniu stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Opis stanów w modelu Markowa.

Stan	Opis stanu
Brak opieki całodobowej, BOC	Stan skupiający pacjentów z chorobą Alzheimera niewymagających ciągłej opieki całodobowej w stanie umiarkowanym lub ciężkim
Konieczność opieki całodobowej, OC	Stan skupiający pacjentów z chorobą Alzheimera wymagających opieki całodobowej w stanie ciężkim
Zgon	Stan skupiający pacjentów zmarłych niezależnie od powodu.

Ogólną macierz przejść między stanami, wraz z opisem przejść, przedstawiono w arkuszu „Struktura modelu” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w tabeli poniżej.

Tabela 3. Macierz przejść pomiędzy stanami w modelu Markowa.

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

W tabeli powyżej oraz na rysunku powyżej poszczególne prawdopodobieństwa oznaczają:

- P_1 dotyczy progresji choroby (przejścia ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej),
- P_{2a} , P_{2b} dotyczy wystąpienia zgonu odpowiednio wśród pacjentów w stanie BOC oraz OC.

Zgodnie z założeniami referencyjnego modelu ekonomicznego [23] oraz przy uwzględnieniu dostępnych algorytmów korelacji punktów końcowych badań klinicznych z przeżyciem całkowitym w ramach analizy założono, że śmiertelność pacjentów w stanie „BOC” jest taka sama jak śmiertelność pacjentów w stanie „OC” ($P_{2a} = P_{2b}$).

W ramach analizy podstawowej, zgodnie z argumentacją przedstawioną w rozdziale 2.5.1. uwzględniono wpływ memantyny wyłącznie na czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjentów ciągłą opieką całodobową (wpływ oznaczony na rysunku 1. jako „A”). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ na przeżycie całkowite (wpływ oznaczony na rysunku 1. jako „B”).

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, a nie pacjentów, którzy będą zdiagnozowani w przyszłości (uwzględniono pacjentów ze średnim czasem od diagnozy choroby Alzheimera równym 4,9 lat) [17], [18], [23]. Dane dotyczące charakterystyki pacjentów z chorobą Alzheimera pochodzą z badania [18], które zostało wykorzystane przy tworzeniu algorytmów konwersji punktów końcowych badań klinicznych z wynikami użyteczności (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1.3. oraz publikacji [23]). Powyższe badanie obejmowało nieleczonych

pacjentów z chorobą Alzheimera w Anglii – jest to jedyne źródło informacji pozwalające na przeprowadzenie modelowania charakterystycznego dla warunków polskich przy uwzględnieniu algorytmów prezentowanych w raporcie [23] (brak jest analogicznych badań dla populacji polskiej). Uwzględniono dane epidemiologiczne (dane z praktyki klinicznej) w miejsce danych z badań klinicznych, aby uniknąć jakichkolwiek obciążeń błędów systematycznych, które mogą wynikać z selekcji pacjentów przy włączaniu do badań klinicznych (konieczność spełnienia kryteriów włączenia) [23]. Dodatkowo, badanie [18] zawiera dane dla dłuższego okresu obserwacji po zaprzestaniu leczenia (ang. *follow-up*) w przeciwieństwie do badania klinicznego. Analogiczne dane dostępne są również z badania LASER-AD [19]. Badanie to nie zostało wykorzystane do oceny progresji choroby, ponieważ wielu uczestników przyjmowało inhibitory cholinesterazy i/albo memantynę [23]. Wyniki badania LASER-AD [19] wykorzystano jednak w celu uzasadnienia i/lub potwierdzenia wielu założeń w modelu referencyjnego [23].

Badanie [18] przeprowadzono w Anglii w latach 1997 – 1998 (retrospektywna analiza danych pacjentów włączonych do obserwacji w latach 1988 – 1989). Uwzględniało ono pacjentów z chorobą Alzheimera oraz demencją naczyniową, z możliwością wyodrębnienia danych wyłącznie dla pacjentów z chorobą Alzheimera (w sumie 92 pacjentów uwzględnionych przy ocenie ekonomicznej [23]). Badanie uwzględniało maksymalnie 11-letni okres obserwacji. W momencie rozpoczęcia badania pacjenci byli średnio 4,9 lat od zdiagnozowania choroby Alzheimera (mediana 4 lata).

Dla każdego pacjenta odnotowano czas od rozpoczęcia badania do przejścia do stanu wymagającego opieki całodobowej oraz czas od rozpoczęcia badania do zgonu. 82 z 92 pacjentów objętych obserwacją zmarło przed zakończeniem badania; 16 pacjentów zmarło przed przejściem do stanu wymagającego opieki całodobowej, natomiast 72 z 92 pacjentów doznało progresji do stanu wymagającego opieki całodobowej.

W momencie rozpoczęcia leczenia u każdego pacjenta zmierzono m.in. następujące parametry: MMSE, wskaźnik Barthela ADL oraz wiek [23].

Wyjściowa charakterystyka pacjentów obserwowanych w ramach badania [18] została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania [18]. Cytowane za [23].

Parametr	Choroba Alzheimera (postać):		
	Umiarkowana do ciężkiej (MMSE <20)*	Umiarkowana (MMSE 20-10)	Ciężka (MMSE 9-0)
n	70	49	21
Średni wiek (lata)	78,57	78,22	79,38

Parametr	Choroba Alzheimera (postać):		
Średnia wartość MMSE	11,73	14,43	5,43
Średnia wartość wskaźnika ADL Barthela	16,34	16,94	14,92

* charakterystyka pacjentów uwzględniona w niniejszej analizie w celu zachowania korelacji wszystkich algorytmów konwersji.

Należy wspomnieć, że dane dotyczące progresji choroby pochodzą z kohorty pacjentów żyjących w domach [18] i mogą nie odzwierciedlać w pełni populacji docelowej żyjącej zarówno w domach jak i zakładach całodobowych [23].

Dla osób w grupie placebo średni czas do progresji (przejścia ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej) oraz średni czas do zgonu prognozowane są na podstawie średnich bazowych charakterystyk kohorty: wieku, wyjściowej wartości MMSE oraz skali Barthela (ADL) – szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6.1.3. [23].

Założono, że w wyniku zastosowania memantyny czas do progresji zostanie przedłużony, ale tylko u tych pacjentów którzy rozpoczynają terapię w stanie „BOC” (około 60% wyjściowej kohorty [23]). Z uwagi na fakt, że czas do zgonu zależy jest od wartości m.in. MMSE i ADL oraz biorąc pod uwagę fakt, że leczenie memantyną wpływa na wartość MMSE oraz ADL [23] możliwe jest, że leczenie przedłuży nie tylko czas do progresji, ale również czas do zgonu. Brak jest jednak dowodów z randomizowanych badań klinicznych czy jednoznacznych dowodów z badań o niższej wiarygodności wewnętrznej świadczących o tym, że leczenie wpływa na przeżycie całkowite [23]. Dostępne jest tylko jedno badanie o niższej wiarygodności [14] świadczące o wpływie stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera na przeżycie całkowite.

W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ leczenia memantyną na przeżycie całkowite. Testowano dwa warianty oceny tego wpływu: pierwszy uwzględniający proponowane przez autorów raportu [23] metody konwersji wyników badań klinicznych oraz drugi uwzględniający wyniki badania obserwacyjnego [14].

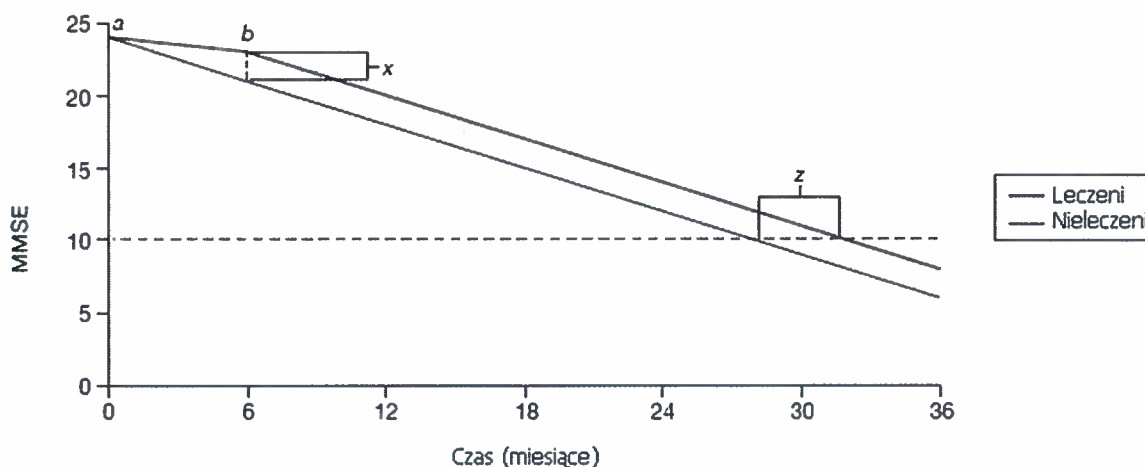
W niniejszym opracowaniu modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe leczenia choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu z wykorzystaniem porównywanych interwencji, przy braku ekstrapolacji wyników uwzględnionych badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji [23].

Na rysunku poniżej przedstawiono poglądowy schemat progresji choroby na podstawie MMSE dla dwóch pacjentów z wyjściową wartością MMSE 26 (punkt a) [23]. Gruba linia przedstawia pacjenta otrzymującego placebo, natomiast cienka linia przedstawia pacjenta poddanego leczeniu z

wykorzystaniem memantyny lub inhibitora acetylocholinesterazy (mając na uwadze wyjściową wartość MMSE jest to raczej pacjent rozpoczynający leczenie inhibitorem acetylocholinoesterazy) [23].

Na potrzeby wytłumaczenia przeprowadzonego modelowanego założono, że przejście do stanu „OC” nastąpi w momencie osiągnięcia MMSE równego 10, co jest zbliżone do zależności obserwowanych w praktyce klinicznej, gdyż zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie [23] średni moment osiągnięcia przez pacjenta MMSE równego 9 wynosi 0,04 roku przed momentem objęcia pacjenta ciągłą opieką całodobową.

Na podstawie wyników badań klinicznych dla 6-miesięcznego okresu obserwacji (punkt b) założono, że wartość MMSE pacjentów leczonych będzie wyższa o x w tym okresie w porównaniu z pacjentami nieleczonymi. Na tej podstawie obliczono wartość MMSE w punkcie b (suma wartości MMSE w grupie placebo i wartości zmiany MMSE w grupie badanej). Mając na uwadze brak ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza ich horyzont obserwacji (brak dalszego zwiększania różnicy w MMSE pomiędzy grupami) założono, że obie linie będą równoległe począwszy od punktu b . Z uwagi na różnice w poziomie MMSE osiąganym do tego momentu, przedłużeniu ulegnie również czas do progresji (przejścia ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej) o z miesięcy w przypadku pacjentów leczonych w porównaniu do pacjentów nieleczonych (por. rysunek poniżej).



Rysunek 2. Progresja choroby w przypadku pacjentów leczonych oraz nieleczonych.

W kolejnych rozdziałach (przede wszystkim w rozdziale 3.6.1.3.) przedstawiono sposób kalkulacji wartości z (przedłużenia czasu do progresji wśród pacjentów leczonych memantyną w porównaniu do pacjentów nieleczonych). Na uwagę zasługuje, że przy ocenie dodatkowego efektu zastosowania memantyny w okresie jego manifestacji wykorzystano zarówno parametr MMSE jak i ADL.

Zaprezentowany poglądowy schemat modelowanego wpływu leczenia bezpośrednio dotyczy wpływu wartości MMSE na wagę użyteczności pacjentów w stanie „BOC” (por. rozdział 3.6.2. gdzie zostały opisane zależne od wartości MMSE wagi użyteczności pacjentów z analizowanej populacji); wpływ na przeżycie w stanie „BOC” oraz, w ramach analizy wrażliwości, wpływ na przeżycie całkowite zaprojektowano w analogiczny sposób jednak bez oceny tempa zmian wartości poszczególnych parametrów MMSE i ADL, a przy uwzględnieniu parametru funkcji przeżycia określonej dla poszczególnych grup (dla cyklu po zakończeniu okresu obecności dodatkowego efektu memantyny określono skorelowane z wartością MMSE wartości średniego czasu do zakończenia stanu „BOC” w danym cyklu i na ich podstawie wartości parametru eksponencjalnego modelu przeżycia w stanie „BOC” w danym cyklu). W tym celu wykorzystano algorytmy prezentowane w raporcie [23] i omówione w rozdziale 3.6.1.3. niniejszego opracowania.

Efekt zastosowania memantyny dotyczy czasu do progresji (przejście ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej) oraz czasu do zgonu (wariant analizy wrażliwości). Jak pokazano na rysunku powyżej, odległość x przedstawia efekt leczenia w postaci wartości MMSE, natomiast różnica w czasie z przedstawia efekt terapeutyczny w postaci przedłużenia czasu do progresji lub czasu do zgonu (uwzględniony w niniejszym modelu tylko w ramach analizy wrażliwości). Konserwatywnie założono, że tempo zmian wartości MMSE wśród pacjentów leczonych jest takie samo jak w przypadku pacjentów nieleczonych po zakończeniu przyjętego okresu obecności dodatkowego efektu leczenia memantyną (aspekt wiąże się z brakiem ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji – dokonano wyłącznie konwersji punktów końcowych badań klinicznych na zdarzenia typu *time-to-event*).

W ramach modelu referencyjnego [23] przyjęto 6-cio miesięczny okres obecności dodatkowego efektu klinicznego memantyny ze względu na brak dowodów na wpływ memantyny i inhibitorów acetylocholinoesterazy na MMSE w okresie dłuższym niż 6 miesięcy (przyjętą taką samą wartość dla wszystkich ocenianych interwencji – punkt b z rysunku powyżej). Jednak zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [9] dostępne są wyniki badania [37], [38] (opublikowanego blisko dwa lata po zakończeniu przeglądów systematycznych badań klinicznych przeprowadzonych w ramach raportu [23]) świadczące o istotnym wpływie memantyny na wystandaryzowaną wartość MMSE w okresie do 52 tygodni terapii. Mając na uwadze fakt, iż model referencyjny został stworzony do oceny łącznie wszystkich interwencji stosowanych w chorobie Alzheimera [23], podczas gdy niniejszy problem decyzyjny dotyczy oceny tylko zastosowania memantyny, w ramach analizy podstawowej przyjęto 12-miesięczny okres obecności dodatkowego efektu klinicznego memantyny (por. wykres z rozdziału 3.5.). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono 6-miesięczny okres obecności dodatkowego efektu klinicznego memantyny.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.2. zaadaptowany do warunków polskich model referencyjny [23] uwzględnia zaprzestanie stosowania memantyny z powodów innych niż zgon (mając na uwadze charakter wnioskowanej populacji w opracowaniu uwzględniono stosowanie memantyny zarówno przez pacjentów w stanie „BOC” jak i przez pacjentów w stanie „OC”).

Na uwagę zasługuje, że uwzględnione wyniki randomizowanych badań (zmiana MMSE i zmiana ADL) dotyczą łącznie pacjentów leczonych i zaprzestających leczenia w okresie obserwacji (populacja ITT). Na tej podstawie w niniejszym opracowaniu nie skorelowano stopnia zaprzestania leczenia memantyną z obserwowanym efektem klinicznym – założenie adekwatne wyłącznie w zakresie ryzyka zaprzestania leczenia memantyną obserwowanego w badaniach klinicznych [23].

W modelu uwzględniono zarówno wpływ zastosowanego leczenia na koszty jak i wagę użyteczności w początkowym okresie leczenia (nie zakładano, że efekt pojawi się dopiero od momentu raportowania w badaniach klinicznych) [23].

W modelu założono, że wagi użyteczności w stanie niewymagającym opieki całodobowej („BOC”) zależą od wartości MMSE i na tej podstawie od czasu do progresji (przejścia ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej). Założenie to umożliwia przypisanie pacjentom zbliżającym się do progresji niższej użyteczności w porównaniu z pacjentami, którym zostało więcej czasu do progresji – założenie poczynione w związku z sugestiami ekspertów świadczącymi o wysokiej heterogenności charakterystyki pacjentów w stanie „BOC” [23].

W modelu przyjęto, że w stanie wymagającym opieki całodobowej (stan „OC”) znajdują się pacjenci z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu, czyli z MMSE poniżej 10 [23]. W związku z powyższym, jakość życia pacjentów w stanie „OC” została ustalona na poziomie wagi użyteczności pacjentów z MMSE<10 (por. rozdział 3.6.2.).

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [9].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [9] (por. rozdział 3.6.1.).

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji podjęto próbę określenia jakości życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (progresja, działania niepożądane związane z zastosowaniem memantyny) na ten punkt końcowy (rozdział 3.6.2.).

3.6.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA

3.6.1.1. EFEKTYWNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

Zestawienie konsekwencji zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w odniesieniu do placebo przedstawiono w tabeli poniżej – uwzględniono wyłącznie podstawowe wyniki analizy klinicznej [9].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [1], [2].

Punkt końcowy	WMD/MD [95% CI]*	Wartość p	Referencja
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania	WMD= -0,30 [-0,58; -0,02]	0,04	Wynik meta-analizy [1], [2]
Skala ADCS-ADL ₁₉ – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	WMD= 1,41 [0,24; 2,58]	0,02	Wynik meta-analizy [1], [2]
Skala SIB – skala oceny zaburzeń poznawczych	WMD= 3,25 [-2,23; 8,74]	0,25	Wynik meta-analizy [1], [2]
Skala MMSE – krótka skala oceny stanu umysłowego	0,7 [-0,21; 1,38]	0,18 [^] >0,05*	[1]
Skala FAST – skala funkcjonalnej oceny zaawansowania choroby	WMD= -0,34 [-0,55; -0,13]	0,002	Wynik meta-analizy [1], [2]
Skala GDS – skala oceny ogólnej deterioracji	-0,1 [-0,22; 0,02]	0,11 [^] >0,05*	[1]
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	WMD= -1,58 [-4,33; 1,16]	0,26	Wynik meta-analizy [1], [2]
Skala RUD – skala oceny obciążenia opiekuna	45,8 [10,37; 81,27] [^]	0,01[^]	[1]
Skala BGP – skala ogólnej oceny zachowania pacjentów geriatrycznych	-0,9 [-2,42; 0,62]	0,197 ^{^^} >0,05*	[2]

Punkt końcowy	WMD/MD [95% CI]*	Wartość p	Referencja
Skala BGP – skala oceny uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki	-0,9 [-2,01; 0,21]	0,076 ^{^^} >0,05*	[2]

* Obliczone przez Autorów analizy [9] na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Wilcoxon-Mann-Whitney [1]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji i metody Cochran-Mantel-Haenszel w przypadku oceny w skali CIBIC-plus, średnie zmiany wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM) [2].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [37], [38].

Punkt końcowy	MD [^]	Wartość p [^]
Skala SMMSE – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego	1,7 [95% CI: 0,8; 2,5]	<0,05
Skala BADLS – skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym	-2,6 [95% CI: -4,3; -0,8]	<0,05
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	-2,9 [99% CI: -7,8; 1,9]	>0,05
Skala DEMQOL-Proxy – skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją	0,5 [99% CI: -3,9; 4,9]	>0,05
Skala GHQ-12 – skala oceny jakości życia u opiekunów	-0,5 [99% CI: -1,2; 0,3]	>0,05

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem regresji z powtarzającymi pomiarami (ang. *Repeated-Measures Regression*) [37], [38].

Zestawienie konsekwencji zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w odniesieniu do inhibitorów acetylocholinoesterazy przedstawiono w tabeli poniżej – uwzględniono wyłącznie podstawowe wyniki analizy klinicznej [9].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [140].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Donepezyl [n/N (%)]	RR/ RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	8/48 (16,7*)	8/42 (19,0*)	RR=0,88 [0,37; 2,08]	>0,05*	-
Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali NPI	20*/48 (41,6)	16*/42 (38,1)	RB=1,09 [0,66; 1,84]	>0,05*	-
Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali BEHAVE-AD	18*/48 (37,5)	14*/42 (33,3)	RB=1,13 [0,65; 1,99]	>0,05*	-

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [140].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Rywastygmina [n/N (%)]	RR/ RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	8/48 (16,7*)	7/46 (15,2*)	RR=1,10 [0,45; 2,71]	>0,05*	-
Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali NPI	20*/48 (41,6)	19*/46 (41,3)	RB=1,01 [0,62; 1,64]	>0,05*	-
Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali BEHAVE-AD	18*/48 (37,5)	12*/46 (26,9)	RB=1,44 [0,79; 2,65]	>0,05*	-

Zestawienie konsekwencji zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w odniesieniu do inhibitorów acetylocholinoesterazy (wyniki porównania pośredniego) przedstawiono w tabeli poniżej – uwzględniono wyłącznie podstawowe wyniki analizy klinicznej [9].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu [3], [39].

Punkt końcowy	WMD/MD [95% CI]	Wartość p	Referencja
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	WMD= 0,59 [-27,10; 28,28]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [39]; dawka donepezylu: 5 mg/dobę
	WMD= 0,98 [-26,67; 28,63]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [39]; dawka donepezylu: 10 mg/dobę
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny pacjenta do pojmowania	WMD= 0,04 [-4,00; 4,08]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [39]; dawka donepezylu: 5 mg/dobę
	WMD= -1,46 [-23,37; 20,46]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [39]; dawka donepezylu: 10 mg/dobę

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy [3], [43], [81].

Punkt końcowy	WMD/MD [95% CI]	Wartość p	Referencja
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	WMD= -0,16 [-25,54; 25,23]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [43], [81]
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny pacjenta do pojmowania	WMD= 0,08 [-4,27; 4,43]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [81]
Skala ADCS-ADL ₂₃ – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	WMD= -1,70 [-41,49; 38,09]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [43]
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	WMD= -3,0 [-61,47; 55,47]	>0,05	Wynik porównania pośredniego [3], [43]

3.6.1.2. EFEKTYWNOŚĆ OKREŚLONA NA PODSTAWIE WYNIKÓW BADAŃ Z PRAKTYKI KLINICZNEJ

Zestawienie konsekwencji zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w odniesieniu do placebo oraz inhibitorów acetylocholinoesterazy (wyniki badań o niższej wiarygodności) przedstawiono w tabeli poniżej – uwzględniono wyłącznie podstawowe wyniki analizy klinicznej [9].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna memantyny w porównaniu do placebo oraz inhibitorów acetylocholinoesterazy – wyniki badań o niższej wiarygodności.

Badanie	Porównanie	Ocena w skali ADCS-ADL/MMSE/ADL średnia zmiana ± SD [punkty]	Czas do opicki całodobowej	Czas do wystąpienia zgonu
Zhu 2013 [14]	memantyna vs placebo, inhibitor ChE	Brak istotnego wpływu (p>0,1)*	-	OR 0,443, p<0,1

Badanie	Porównanie	Ocena w skali ADCS-ADL/MMSE/ADL średnia zmiana ± SD [punkty]	Czas do opieki całodobowej	Czas do wystąpienia zgonu
	vs placebo			
Lopez 2009 [20]	memantyna + inhibitor ChE vs inhibitor ChE	-	HR=0,29 [95% CI: 0,11; 0,72], p<0,05	Brak istotnego wpływu
Reisberg i wsp. 2006 [99]	Memantyna vs placebo	ADCS-ADL: -2,28 ± 5,60	-	-
NCT00857233 [100]	Memantyna vs placebo	ADCS-ADL: -4,16 ± 6,45	-	-
Hu i wsp. 2006[^] [125]	Memantyna vs donepezyl	MMSE: p<0,0001	-	-
Atri i wsp. 2008 [103]	memantyna + inhibitor ChE vs inhibitor ChE	ADL: p<0,001	-	-

[^] publikacja w języku chińskim, z wyjątkiem abstraktu; # punkt końcowy: wartość MMSE ≤ 10; ChE – acetylocholinoesterazy.

3.6.1.3. KONWERSJA PUNKTÓW KOŃCOWYCH BADAŃ KLINICZNYCH DO WYNIKÓW UŻYTECZNOŚCI

Do oceny efektywności klinicznej wykorzystano dane o najwyższej wiarygodności. Uwzględniono wyłącznie wyniki badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje (ang. *head-to-head*) z punktami końcowymi w postaci MMSE (w ramach analizy wrażliwości – SMMSE) oraz ADCS-ADL-severe (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living-severe*), zgodnie z wymaganiami przygotowanych przez ekspertów współpracujących z NICE algorytmów konwersji punktów końcowych badań klinicznych wyrażonych w skalach specyficznych m.in. dla choroby Alzheimera [23].

Założono, że średnia bazowa wartość MMSE dla kohorty leczonej będzie większa w odniesieniu do kohorty placebo, ponieważ większa wartość MMSE oznacza lepsze funkcje poznawcze (por. rozdział 3.4.). Analogicznie, średnia różnica w wartości ADCS-ADL-severe z randomizowanego badania klinicznego [1], [2] została dodana do średniej wartości ADCS-ADL-severe z kohorty placebo; wyższa wartość ADCS-ADL-severe spodziewana jest w kohorcie leczonej [23]. Estymatory efektywności memantyny wykorzystane w modelowaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Różnica w skuteczności klinicznej zastosowania memantyny w odniesieniu do placebo [9].

Terapia	Punkt końcowy	Średnia (95% CI)	Typ źródła	Źródło i opis
Monoterapia memantyną	MMSE	0,70 (-0,21 – 1,38*)	Pojedyncze badanie	Wyniki badania [1] zidentyfikowanego w ramach przeglądu [9]; wzrost wartości parametru MMSE wynikający z leczenia memantyną w odniesieniu do placebo.
	ADCS-ADL-severe	1,41 (0,24 – 2,58)	Meta-analiza 2 badań	[1], [2]; wyniki meta-analizy przedstawione w [9]; wzrost wartości parametru ADCS-ADL-severe (ADCS-ADL ₁₉) wynikający z leczenia

Terapia	Punkt końcowy	Średnia (95% CI)	Typ źródła	Źródło i opis
				memantyną w odniesieniu do placebo
Memantyna + donepezyl	MMSE	0,70 (-0,21 – 1,38)	-	Z uwagi na brak danych dotyczących terapii skojarzonej z donepezylem uwzględniono wyniki takie same jak w przypadku monoterapii (wyniki ADCS-ADL zbliżone, więc prawdopodobnie MMSE również będą)
	ADCS-ADL-severe	1,40 (0,00 – 2,80)	Pojedyncze badanie	Wyniki badania [73]

* 95% CI: 0,02 – 1,38, określając przy uwzględnieniu zagregowanych danych pacjentów z badania [1] i przy uwzględnieniu rozkładu normalnego dla różnicy pomiędzy grupami [23]

W badaniu [18], które zostało wykorzystane przy konwersji punktów końcowych badań klinicznych na przeżycie w stanie „BOC” i przeżycie całkowite [23], zdolność do funkcjonowania mierzona była skalą Barthele ADL. Jest to miara niewykorzystywana i nieraportowana w żadnym randomizowanym badaniu klinicznym [9].

W związku z powyższym parametry efektywności w postaci ADCS-ADL raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych [1], [2] zostały przekonwertowane na skalę Barthele, zgodnie z algorytmami zaproponowanymi przez Bond i wsp. [23].

Skala Barthele ADL uwzględnia następujące codzienne czynności (ang. *Activities of Daily Living*): korzystanie z toalety, kąpanie, dbanie o siebie, ubieranie się, karmienie się, przejście z pozycji siedzącej do stojącej, ruchliwość oraz korzystanie ze schodów. W literaturze brak jest metod umożliwiających konwersję skali ADCS-ADL na skalę Barthele. W związku z powyższym przeprowadzono kwadratowe przekształcenie ze skali ADCS-ADL na skalę Barthele, wykorzystując dane z publikacji [24] i otrzymano średnie wartości dla 145 pacjentów w Stanach Zjednoczonych w każdym z trzech punktów czasowych (0, 6 oraz 12 miesięcy), dla każdego z 19 pytań skali ADCS-ADL-severe. Następnie oszacowano odpowiadające im wartości skali Barthele, a następnie skali ADCS-ADL, w każdym z trzech punktów czasowych. Ostatecznie otrzymano trzy punkty umożliwiające przekształcenie skali ADCS-ADL na skalę Barthele [23].

W celu otrzymania trzech wartości skali Barthele w punktach czasowych 0, 6 oraz 12 miesięcy, analizowano kolejno każde pytanie z kwestionariusza Barthele (narządy wewnętrzne, pęcherz, dbanie o siebie, korzystanie z toalety, karmienie się, przemieszczanie się, ruchliwość, ubieranie się, schody oraz kąpanie się). Dla każdego pytania, identyfikowano jedno pytanie z kwestionariusza ADCS-ADL-severe, które najbardziej odpowiadało pytaniu z kwestionariusza Barthele. W wielu przypadkach zidentyfikowano identyczne pytanie w kwestionariuszu ADCS-ADL-severe jak w kwestionariuszu Barthele. Następnie określono prostą zależność pomiędzy wartością pytania w kwestionariuszu ADCS-ADL-severe oraz wartością pytania w kwestionariuszu Barthele. Zazwyczaj, ale nie zawsze, była to

proporcjonalna, bezpośrednia zależność, ze stałą proporcjonalnością równą stosunkowi maksymalnej wartości kwestionariusza Bathela oraz maksymalnej wartości kwestionariusza ADCS-ADL-severe. Przykładowo, stosunek wartości dla kąpania się wyniósł 1:3, gdzie 1 to maksymalna wartość równa 1 w kwestionariuszu Bathela, natomiast 3 to maksymalna wartość w kwestionariuszu ADCS-ADL-severe. Następnie, wartość dla każdego punktu czasowego dla danego pytania z kwestionariusza Bathela została obliczana jako wartość dla odpowiadającego mu pytania z kwestionariusza ADCS-ADL-severe pomnożona przez stosunek wartości kwestionariusza Bathela oraz kwestionariusza ADCS-ADL-severe opisany powyżej [23].

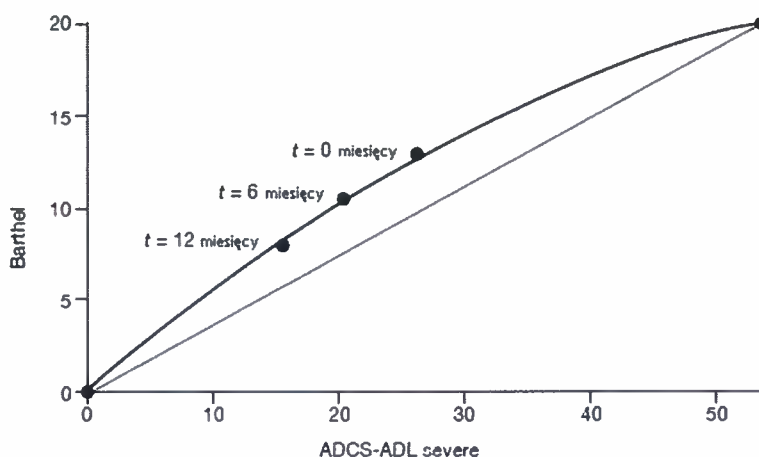
W przypadku braku pytania w kwestionariuszu ADCS-ADL-severe odpowiadającego pytaniu z kwestionariusza Bathela zakładano, że wartość dla tego pytania w kwestionariuszu Bathela jest równa maksymalnej wartości dla tego pytania w kwestionariuszu Bathela pomnożonej przez stosunek całkowitej wartości z wszystkich pytań w kwestionariuszu ADCS-ADL-severe oraz maksymalnej możliwej wartości całkowitej z kwestionariusza ADCS-ADL-severe (równiej 54). W ten sposób uwzględniono wpływ wartości każdego pytania z kwestionariusza ADCS-ADL-severe na wartość każdego pojedynczego pytania w kwestionariuszu Bathela.

Opisana powyżej procedura pozwoliła uzyskać następujące wartości w kwestionariuszu Bathela, odpowiadające punktom czasowym 0, 6 oraz 12 miesięcy: 13,16, 10,33 oraz 7,74 [23].

Następnie dopasowano model statystyczny do 3 punktów czasowych, z wartością Bathela jako zmienną objaśnianą oraz kwadratem wartości ADCS-ADL-severe jako zmiennymi objaśniającymi oraz wyrazem wolnym równym zero (funkcja musi przechodzić przez początek układu współrzędnych).

Dopasowano następującą funkcję (por. rysunek poniżej):

wartość Bathela = $0,5835 \cdot \text{ADCS} - \text{ADL} - \text{severe} - 0,0039 \cdot \text{ADCS} - \text{ADL} - \text{severe}^2$ [23].



Rysunek 3. Statystyczna zależność pomiędzy skalą ADCS-ADL-severe a skalą Bathela ADL [23].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono korelację poszczególnych parametrów dopasowanego równania. W tym celu określono macierz C dekompozycji Cholesky'ego, odpowiadającą macierzy wariancji/kowariancji współczynników kierunkowych ww. równania:

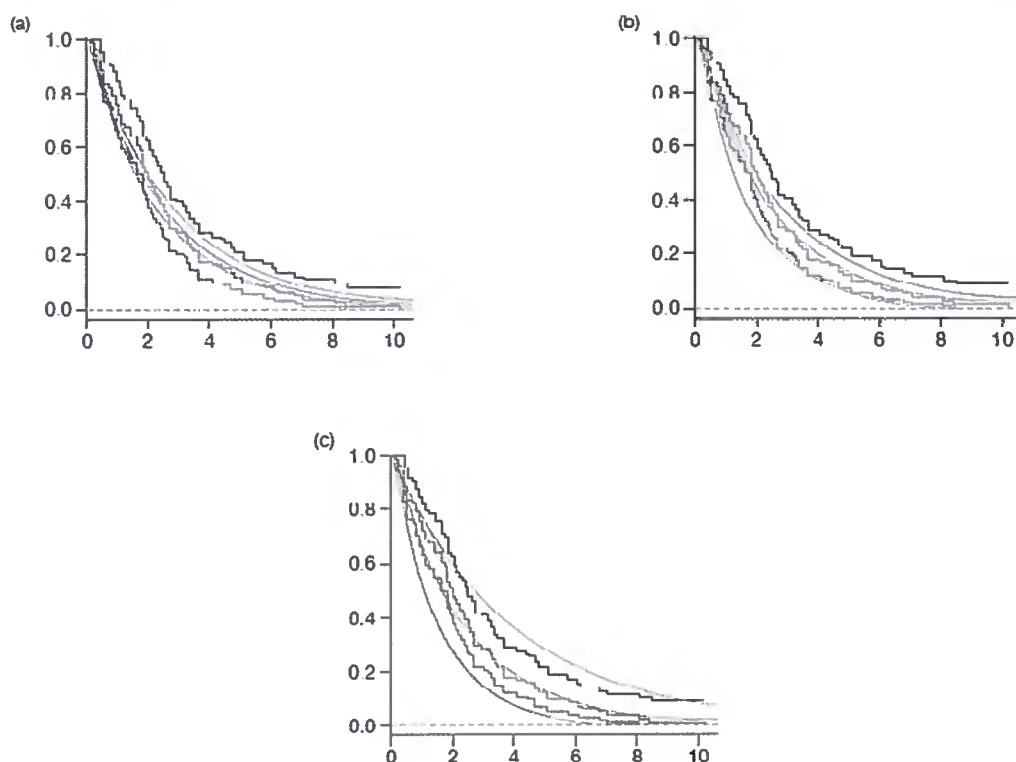
$$C = \begin{pmatrix} 0,0180 & 0 \\ -0,0004 & 0,00012 \end{pmatrix}$$

Wiersze i kolumny macierzy C odpowiadają parametrom kierunkowym liniowej i kwadratowej wartości ADCS-ADL-severe. Probabilistyczne współczynniki kowariancji zostały następnie obliczone jako $y + Cz$, gdzie y to wektor wartości średnich współczynników (z równania przedstawionego powyżej), natomiast z to wektor niezależnych zmiennych losowych ze standardowego rozkładu normalnego [23], [25].

3.6.1.3.1. OCENA BAZOWEGO PRAWDOPODOBIENSTWA ZDARZEŃ – GRUPA KONTROLNA (PLACEBO)

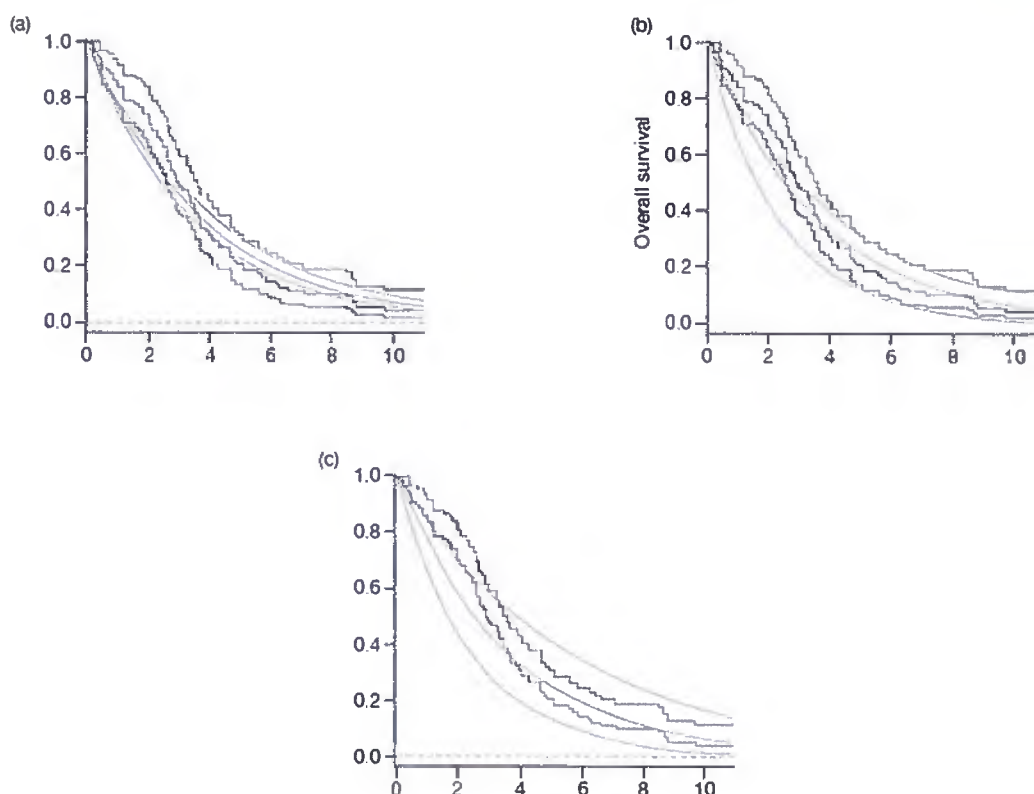
W raporcie [23] wykorzystano indywidualne dane pacjentów z badania [18] do oceny odsetka pacjentów w każdym z trzech stanów, w każdym cyklu modelu (1 miesiąc): brak konieczności opieki całodobowej („BOC”), konieczność opieki całodobowej („OC”), zgon. W pierwszej kolejności do indywidualnych danych pacjentów z ww. badania dopasowano funkcje przeżycia w stanie „BOC” i przeżycia całkowitego.

Dla wszystkich 92 pacjentów włączonych do badania [18], mediana i średni czas do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej wyniósł odpowiednio 1,8 oraz 2,4 lata (por. rysunek poniżej; wyniki niniejszego modelu wskazują na średnie wartości czasu do zakończenia tego okresu równe 2,3 [dopasowane funkcje przeżycia] lub 2,5 [wyniki modelu Markowa] – por. arkusz „Obliczenia CUA” dołączonego modelu) [23].



Rysunek 4. Odsetek pacjentów w stanie niewymagającym opieki całodobowej w zależności od czasu na podstawie MMSE (a), Barthel ADL (b) oraz wieku (c) na początku badania. Na osi poziomej zaznaczono czas od rozpoczęcia badania w latach; na osi pionowej przedstawiono odsetek pacjentów w stanie niewymagającym opieki całodobowej. (a) dolna krzywa MMSE=10, środkowa krzywa MMSE=14,5 (średnia), górna krzywa MMSE=20. (b) dolna krzywa Barthel ADL=10, środkowa krzywa Barthel ADL=17 (średnia), górna krzywa Barthel ADL=20. (c) dolna krzywa wiek=85 lat, środkowa krzywa wiek=78 lat (średnia), górna krzywa wiek=70 lat [23].

Mediana oraz średnia czasu przeżycia całkowitego wśród pacjentów włączonych do badania wykorzystanego przy ocenie bazowego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej [23] wyniosła odpowiednio 2,7 oraz 3,3 lata (por. rysunek poniżej; wyniki niniejszego modelu wskazują na średnie wartości czasu do zakończenia tego okresu równe 3,3 [dopasowane funkcje przeżycia] lub 3,36 [wyniki modelu Markowa] – por. arkusz „Obliczenia CUA” dołączonego modelu).



Rysunek 5. Odsetek pacjentów żyjących w zależności od czasu na podstawie MMSE (a), Barthel ADL (b) oraz wieku (c) na początku badania. Na osi poziomej zaznaczono czas od rozpoczęcia badania w latach; na osi pionowej przedstawiono odsetek pacjentów żyjących. (a) dolna krzywa MMSE=10, środkowa krzywa MMSE=14,5 (średnia), górna krzywa MMSE=20. (b) dolna krzywa Barthel ADL=10, środkowa krzywa Barthel ADL=17 (średnia), górna krzywa Barthel ADL=20. (c) dolna krzywa wiek=85 lat, środkowa krzywa wiek=78 lat (średnia), górna krzywa wiek=70 lat [23].

W celu określenia równania dla czasu do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej („BOC”), dopasowano eksponencjalny model przeżycia, w którym zmienną zależną było przeżycie w stanie „BOC” (estymator czasu do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej), natomiast zmiennymi objaśniającymi były: bazowa wartość MMSE, bazowa wartość Barthela ADL oraz wiek w momencie rozpoczęcia obserwacji. Należy zaznaczyć, że czas do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej nie odpowiada dokładnie progresji (przejście do stanu ciężkiego), ponieważ niektórzy pacjenci mogą umrzeć przed progresją (implikuje to charakter oceny prawdopodobieństw przejść między stanami – przejście do stanu „OC” i do stanu „Zgon” będą zdarzeniami kompetencyjnymi, co zostało uwzględnione w modelowaniu) [23].

Wiek okazał się predyktorem o wysokiej istotności statystycznej. Pomimo, że wpływ bazowych parametrów MMSE oraz Barthel ADL na czas do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej, okazał się nieistotny statystycznie, parametry te zostały uwzględnione w modelu w celu

odzwierciedlenia efektu leczenia [23]. W analizie deterministycznej czas do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej został opisany jako eksponencjalny rozkład z następującym parametrem lambda (funkcja przeżycia modelu zdefiniowana równaniem: $S(t) = \exp(-\lambda_p \cdot t)$):

$$\lambda_p = \frac{1}{\exp(4,928 + 0,00409 * MMSE + 0,02139 * ADL - 0,05735 * \text{wiek})}$$

Jak oczekiwano, im większa wartość bazowa MMSE i Barthel ADL oraz im niższy wiek w momencie rozpoczęcia badania, tym dłuższy czas do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej („BOC”) [23].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono korelację poszczególnych parametrów równania opisującego wartość parametru lambda (wykorzystano w tym celu dokompozycję Cholesky’ego). Macierz Cholesky’ego C odpowiadającą macierzy wariancji/kowariancji współczynników równania opisującego parametr lambda rozkładu eksponencjalnego została zdefiniowana na poziomie:

$$\begin{pmatrix} 1,6026 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0015 & 0,0177 & 0 & 0 \\ -0,0159 & -0,0147 & 0,0237 & 0 \\ -0,0166 & -0,0000 & -0,0050 & 0,0014 \end{pmatrix}$$

W powyższej macierzy C wiersze i kolumny dotyczą odpowiednio: wyrazu wolnego, wartości MMSE w momencie rozpoczęcia leczenia, wartości Barthel ADL w momencie rozpoczęcia leczenia oraz wieku w momencie rozpoczęcia leczenia.

Probabilistyczne współczynniki dopasowanego równania obliczono jako $y+Cz$, gdzie y to wektor wartości średnich współczynników (z równania powyżej), natomiast z to wektor niezależnych zmiennych losowych ze standardowego rozkładu normalnego [23], [25].

W celu modelowania przeżycia całkowitego wykorzystano rozkład eksponencjalny z takimi samymi zmiennymi jak opisano powyżej. Przeżycie całkowite opisano funkcją eksponencjalną z parametrem lambda zdefiniowanym następującym równaniem [23]:

$$\lambda_{os} = \frac{1}{\exp(4,322 + 0,00228 * MMSE + 0,04173 * ADL - 0,04875 * \text{wiek})}$$

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości stworzono macierz Cholesky’ego C odpowiadającą macierzy wariancji/kowariancji parametrów równania z mianownika ww. wzoru:

$$\begin{pmatrix} 1,5646 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0005 & 0,0178 & 0 & 0 \\ -0,0160 & -0,0158 & 0,0253 & 0 \\ -0,0163 & 0,0002 & -0,0054 & 0,0014 \end{pmatrix}$$

Forma raportowania jak i sposób wykorzystania ww. macierzy jest analogiczna jak w przypadku macierzy dotyczącej parametru lambda przeżycia wolnego od stanu „OC” [23].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie uwzględniono korelacji pomiędzy modelami przeżycia w stanie niewymagającym opieki całodobowej oraz przeżycia całkowitego, co niewątpliwie stanowi ograniczenie dopasowanych modeli i będzie generować stosunkowo częste pojawianie się skrajnych wyników analizy w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Z tego powodu zakres zmienności wyników probabilistycznej analizy wrażliwości określono na poziomie rozstępu kwartalnego, por. informacje w rozdziale 3.4.1. (brakuje dostępnych modeli statystycznych pozwalających wiarygodnie i stosunkowo prosto zaimplementować taką korelację) [23].

Wyjściowe wartości parametrów uwzględnionych do prognozowania odsetka pacjentów w każdym ze stanów dla kohorty placebo przedstawiono w Tabeli 4. i rozdziale 3.5.

Dla każdego cyklu obliczono również średni czas do progresji oraz średni czas do zgonu. Średni czas do zdarzenia w cyklu i określono jako: całka oznaczona od $t=0$ do nieskończoności z funkcji przeżycia dla rozkładu eksponencjalnego, która przyjmuje postać: $S(t) = \exp(-\lambda \cdot t)$ [23]. Na podstawie powyższego wzoru określono średni czas do zdarzenia (progresji lub zgonu) w cyklu pierwszym, który wyniósł $1/\lambda$. Średni czas do zdarzenia w kolejnych cyklach obliczono, jako:

$$SCZ_i = \frac{e^{-\lambda \cdot (i-1)/12}}{\lambda}$$

gdzie SCZ to średni czas do zdarzenia w cyklu i , i to numer cyklu.

Na potrzeby korelacji czasu do zakończenia okresu niewymagającego opieki całodobowej oraz wag użyteczności pacjenta w stanie „BOC” (w celu dywersyfikacji wag użyteczności stanu „BOC”) uwzględniono również wyniki badania [18] w celu skorelowania średniej obserwowanej w danym momencie wartości MMSE z czasem jaki pozostał wśród pacjentów ze stanu „BOC” do zakończenia okresu niewymagającego opieki całodobowej [23].

Analogicznie jak w przypadku pozostałych algorytmów wykorzystanych w raporcie [23] do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania [18] eksperci współpracujący z NICE dopasowali liniowy model regresji efektów mieszanych ze zmienną objaśnianą określającą wartość MMSE pacjenta w danym momencie życia i czasem do zakończenia okresu niewymagającego opieki całodobowej jako zmienną objaśniającą. W przypadku pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu otrzymano następujące równanie regresji: $MMSE = 5,18 + 3,55 \cdot t$, gdzie: MMSE – to wartość MMSE w analizowanym momencie, a t - to czas do zakończenia okresu niewymagającego opieki całodobowej [23].

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono również macierz Cholesky’ego C odpowiadającą macierzy wariancji/kowariancji parametrów równania z mianownika ww. wzoru:

$$\begin{pmatrix} 1,4621 & 0 & 0 & 0 \\ -0,1383 & 0,6129 & 0 & 0 \\ -1,4621 & 0,0000 & 0,8092 & 0 \\ 0,1383 & -0,6129 & -0,0881 & 0,3915 \end{pmatrix}$$

W powyższej macierzy C wiersze i kolumny dotyczą odpowiednio: wyrazu wolnego, czasu do stanu „OC”, indikatora addytywnego dla wyrazu wolnego oraz indikatora addytywnego dla współczynnika kierunkowego czasu do stanu „OC”.

3.6.1.3.2. GRUPA BADANA (PACJENCI LECZENI MEMANTYNĄ)

Wykorzystując indywidualne dane pacjentów włączonych do badania [18] eksperci współpracujący z NICE dopasowali liniowy model efektów mieszanych ze zmienną objaśnianą w postaci czasu do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej (lub przeżycia całkowitego) oraz zmiennymi objaśniającymi: wartość MMSE i wartość Barthel ADL oraz numerem pacjenta jako efektem losowym [23].

Dla każdego pacjenta dostępnych było zwykle kilka obserwacji. Zakres zmienności wyrazu wolnego oraz współczynników kierunkowych wartości MMSE oraz Barthel ADL określono przy założeniu rozkładu normalnego. Mając na celu otrzymanie zależnego od wyjściowej charakterystyki pacjentów (potencjalnie inny zakres wpływu wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnej, umiarkowanej czy ciężkiej postaci) wpływu zastosowanego leczenia, w modelu regresji uwzględniono współzmienną określającą wartość MMSE w momencie rozpoczęcia badania. Otrzymano następujące równania regresji [23]:

$$\begin{aligned} \text{Czas do progresji} &= -1,086 + 0,0640 \cdot (\text{MMSE}) + 0,2001 \cdot (\text{Barthel}) + 0,0023 \cdot (\text{wyjściowe MMSE}) \\ &\quad \cdot (\text{MMSE}) - 0,0072 \cdot (\text{wyjściowe MMSE}) \cdot (\text{Barthel}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Czas do zgonu} &= 4,46593 - 0,0843 \cdot (\text{MMSE}) - 0,2874 \cdot (\text{Barthel}) - 0,0025 \cdot (\text{wyjściowe MMSE}) \\ &\quad \cdot (\text{MMSE}) + 0,0109 \cdot (\text{wyjściowe MMSE}) \cdot (\text{Barthel}) \end{aligned}$$

Macierze C Cholesky’ego odpowiednio dla czasu do zakończenia okresu w stanie niewymagającym opieki całodobowej oraz czasu do zgonu określono na poziomie, odpowiednio:

$$C(\text{czas do progresji}) = \begin{pmatrix} 0,2095 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0002 & 0,0469 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0148 & -0,0138 & 0,0245 & 0 & 0 \\ -0,0001 & -0,0024 & 0,0001 & 0,0008 & 0 \\ 0,0001 & 0,0007 & -0,0015 & 0,0005 & 0,0007 \end{pmatrix}$$

$$C(\text{czas do zgonu}) = \begin{pmatrix} 0,3139 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0013 & 0,0366 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0142 & -0,0195 & 0,0163 & 0 & 0 \\ 0,0001 & -0,0018 & 0,0002 & 0,0007 & 0 \\ -0,0001 & 0,0010 & -0,0010 & -0,0007 & 0,0003 \end{pmatrix}$$

W przypadku pacjentów z chorobą Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, ze średnią wyjściową wartością MMSE równą 11,73 (por. Tabela 4. i rozdział 3.5.) przedstawione równania przyjmują postać:

$$\text{Czas do progresji} = -1,086 + 0,0910 \cdot (\text{MMSE}) + 0,1159 \cdot (\text{Barthel})$$

$$\text{Czas do zgonu} = 4,46593 + 0,1138 \cdot (\text{MMSE}) + 0,1595 \cdot (\text{Barthel})$$

Na podstawie powyższych równań obliczono średnią zmianę czasu (w latach) do progresji dla memantyny jako: $0,0910 \cdot (\Delta\text{MMSE}) + 0,1159 \cdot (\Delta\text{Barthel})$, gdzie ΔMMSE oraz $\Delta\text{Barthel}$ to wpływ leczenia memantyną na wartość MMSE oraz Barthel ADL (bezwzględna zmiana wartości wskazanych parametrów po zastosowaniu memantyny w miejsce placebo). Analogicznie, średnia zmiana czasu do zgonu została obliczona jako: $0,1138(\Delta\text{MMSE}) + 0,1595(\Delta\text{Barthel})$.

Należy podkreślić, że w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono wpływu leczenia na przeżycie – został on uwzględniony w ramach analizy wrażliwości (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5. i 3.5.).

Żałono, że estymatory czasu do progresji oraz czasu do zgonu w kohorcie leczonej i nieleczonej podlegają rozkładowi eksponencjalnym. Średni czas do progresji dla memantyny został obliczony jako średni czas do progresji w grupie placebo powiększony o średnią zmianę czasu do progresji wynikającą z zastosowanego leczenia (por. równania powyżej). Analogicznie określono średni czas do zgonu w grupie badanej w ramach analizy wrażliwości (wariant 1.).

Mając na uwadze pojawienie się doniesienia naukowego stwierdzającego, że zastosowanie memantyny jest niezależnym predyktorem przedłużenia życia pacjentów z chorobą Alzheimera [14] w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy wariant oceny wpływu zastosowania memantyny na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano jedno badanie niższej wiarygodności [14], w którym wykazano wpływ zastosowania memantyny na przeżycie całkowite pacjentów z chorobą Alzheimera (OR = 0,443, 95% CI: 0,18 – 1,07). Oceny wpływu na przeżycie całkowite dokonano przy pomocy analizy wieloczynnikowej, w której współczynnik kierunkowy dla zgonu wyniósł -0,813 (SE=0,450), $p < 0,1$ [14]. Wartość p większa od 0,05 świadczy o braku istotności statystycznej modelu i najprawdopodobniej wynika z zbyt krótkiego okresu obserwacji. Można się spodziewać, że w dłuższym okresie obserwacji, wpływ leczenia na przeżycie okaże się istotny statystycznie. W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniającego wyniki badania [14] do oceny wpływu zastosowania memantyny na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji, przeżycie całkowite w grupie badanej w danym cyklu obliczono na podstawie wzoru:

$$S_2 = \frac{S}{(OR - OR * S + S)}$$

gdzie: S_2 to przeżycie całkowite w grupie badanej w danym cyklu, S to przeżycie całkowite w grupie kontrolnej (placebo) w danym cyklu, OR to iloraz szans określony w ramach badania [14].

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [26], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjenta poddanego terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjenta, u którego w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły punkty końcowe referencyjnego badania klinicznego (por. rozdział 2.5.). Dodatkowo, przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji o wpływie działań niepożądanych, występujących istotnie częściej w grupie leczonej memantyną w odniesieniu do komparatora, na jakość życia pacjenta.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji oraz wpływu wystąpienia uwzględnionych w opracowaniu zdarzeń klinicznych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (przeszukano pod kątem informacji dotyczących wpływu zastosowania memantyny na jakość życia, wpływu wystąpienia działań niepożądanych istotnie

częściej pojawiających się w jednej z porównywanych grup na jakość życia, możliwość korelacji punktów końcowych badań klinicznych, w tym MMSE, z oceną jakości życia),

- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażań składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

W ramach wstępnego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano przegląd systematyczny o wysokiej wiarygodności dotyczący źródeł informujących o jakości życia pacjentów z analizowanej [63] oraz jego aktualizację [23]. W raporcie oceny technologii medycznej przeprowadzonym na potrzeby *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [23], dotyczącym leczenia choroby Alzheimera, przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego medycznych baz danych [63] (przeprowadzonego z datą odcięcia luty 2004 r.) w celu identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji, z datą odcięcia z zakresu od listopada 2009 roku do lutego 2010 roku, w zależności od przeszukiwanej bazy danych.

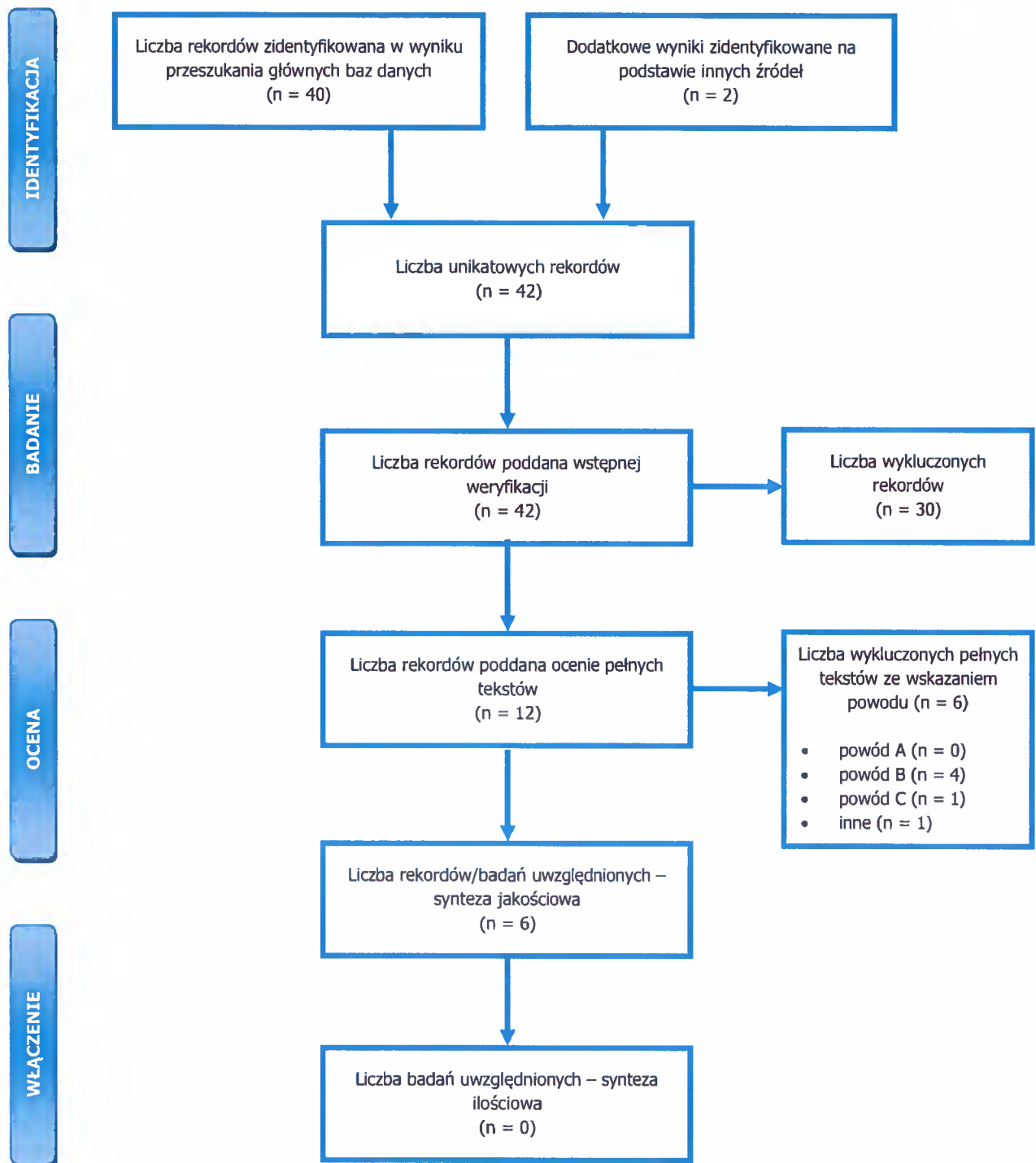
W związku z powyższym dokonano jedynie aktualizacji wspomnianego przeglądu, ograniczając wyniki przeprowadzonego przeszukania do doniesień opublikowanych od stycznia 2009 r.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 13. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 08.07.2014).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	77 514	117 816	111 813
#2	10 727	6 765	6 419
#3	281 146	343 440	510 890
#4	1 835	3 814	5 237
#5	72 999	4 019	3 756
#6	61	6	7
#7	35	5	5
Suma rekordów		35 + 5 = 40	
Liczba unikatowych rekordów:		35 + 5 = 40	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [30] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i>) dla składowych wyrażen z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		2	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska)		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		35 + 5 + 2 + 0 = 42	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		35 + 5 + 2 + 0 = 42	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		10 + 0 + 2 + 0 = 12	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	5 + 0 + 1 + 0 = 6		
	0		
	4		
	1		
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6	

\$ *Also search as free text* (ang.); * Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** Tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacją doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

Wyniki przeszukania przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 42 unikatowe rekordy, z czego 40 w ramach przeszukania bazy PubMed i EMBASE. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 12 badań, z czego 6 zostało włączonych do niniejszego przeglądu (w tym jeden przegląd systematyczny). Powody odrzucenia 6 badań przedstawiono poniżej.

Powody wykluczenia z niniejszego przeglądu:

W dwóch badaniach jakość życia mierzona była w skalach EQ-VAS oraz QoL-AD [126], [127], z których nie możliwa była konwersja na EQ-5D, co było powodem wykluczenia z przeglądu [128].

W jednym badaniu wartości użyteczności przedstawiono w zależności od stanu pacjenta, ale do określenia ciężkości choroby wykorzystano inne skale niż w niniejszym opracowaniu tj. ADAS (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive sub-scale*), DAD (ang. *Disability Assessment for Dementia*), NPI (ang. *Neuropsychiatric Inventory*), GDS (ang. *Geriatric Depression Scale*) [130]. Nie możliwa była konwersja powyższych skal do MMSE.

Celem jednego badania była ocena zależności pomiędzy korzystaniem z różnych usług medycznych a jakością życia, a nie ocena samej jakości życia [131].

W przypadku jednego badania dostępny był jedynie abstrakt na podstawie którego niemożliwa była ocena wag użyteczności uwzględnionych w analizie stanów zdrowia [129].

W jednym badaniu [117] oceniono jakość życia wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym nasileniu co jest niezgodne z populacją uwzględnioną w niniejszym opracowaniu.

Opis badań włączonych do niniejszego przeglądu

W badaniu [112] osoby z populacji generalnej oceniały jakość życia pacjentów z chorobą Alzheimera w zależności od stopnia nasilenia choroby. Wyniki przedstawiono w skali EQ-5D i wyniosły one: 0,7413 dla łagodnej postaci choroby Alzheimera, 0,6159 dla umiarkowanej postaci oraz 0,4456 dla ciężkiej postaci. Powyższych wyników nie uwzględniono w analizie ponieważ zostały one uzyskane na podstawie odpowiedzi osób niezwiązanych w żaden sposób z chorobą Alzheimera (nie byli to ani pacjenci ani osoby sprawujące opiekę nad chorymi czy członkowie rodziny osób chorych) przez co mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości.

W badaniu [110] oceniono użyteczność pacjentów z demencją, z czego 77% stanowili pacjenci z chorobą Alzheimera. Wyniki przedstawiono w skali SF-36. Użyteczność określono w dwóch grupach: dla pacjentów z MMSE równym 27 – 17 (44 osoby) oraz dla pacjentów z MMSE równym 16 – 5 (16 osób). Wartości SF-36 przekonwertowano na EQ-5D wykorzystując metodologię opisaną w [113].

Wartość użyteczności wyniosła 0,81 w przypadku pacjentów z MMSE 16-5 oraz 0,90 w przypadku pacjentów z MMSE 27-17 (obliczenia własne).

W badaniu [115] (dostępny jedynie abstrakt) oceniono jakość życia pacjentów z chorobą Alzheimera w Szwecji. Kwestionariusz EQ-5D wypełniany był przez opiekunów pacjentów oraz lekarzy prowadzących terapię. Pacjenci podzieleni zostali na trzy grupy, w zależności od stopnia nasilenia choroby (na podstawie wartości MMSE): łagodna, umiarkowana oraz ciężka. Wartość użyteczności pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu wyniosła odpowiednio: 0,64, 0,39 oraz 0,24. Nie jest dostępna informacja o wartości MMSE w poszczególnych stanach ciężkości choroby, w związku z powyższym nie jest możliwa ocena czy zidentyfikowane stany pokrywają się ze stanami w niniejszej analizie.

W badaniu [141] przedstawiono wartości użyteczności dla pacjentów z chorobą Alzheimera (216 pacjentów, z czego 175 miało postać łagodną). Średnia wartość użyteczności wśród pacjentów z analizowanej populacji wyniosła 0,87 (95% CI: 0,86-0,89) lub 0,81 (95% CI: 0,80-0,82), w zależności od uwzględnionych wag: dla Stanów Zjednoczonych lub dla Kanady. Powyższe wartości nie zostały uwzględnione w analizie ponieważ brak jest danych w podziale na stopień zaawansowania choroby. Co więcej, 81% populacji badanej stanowiły osoby z postacią łagodną choroby.

W publikacji [142] zidentyfikowano badania raportujące wartości użyteczności dla pacjentów z chorobą Alzheimera oraz dokonano własnej oceny użyteczności w zależności od poziomu ADL. Wyszczególniono następujące poziomy ADL: A – samodzielne chodzenie i jedzenie, B – pewne problemy z chodzeniem, ale siedzenie bez pomocy, C – pacjenci przebywający w łóżku. Określone przez autorów wartości użyteczności dla choroby Alzheimera w stopniu A, B, C ADL wyniosły odpowiednio: 0,61, 0,53, 0,19. Z uwagi na brak możliwości odniesienia wartości ADL w postaci stopni A, B, C na skalę MMSE nie uwzględniono powyższych wartości w analizie. Dodatkowo, w publikacji przedstawiono wyniki jednego badania niezidentyfikowanego w niniejszym przeglądzie, dotyczącego użyteczności wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o średniej wartości MMSE równej 18,4 [143]. Wartość użyteczności wśród tych pacjentów wyniosła 0,66 (cytowane za [142]; brak pełnego tekstu). Wartość MMSE z przedziału 15-20 odpowiada postaci łagodnej choroby Alzheimera. W publikacji [143] nie podano wartości użyteczności dla pozostałych postaci choroby (umiarkowanej i ciężkiej) w związku z czym nie wykorzystano wyników badania [143] w analizie.

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Odnaleziono również przegląd systematyczny jakości życia pacjentów z chorobą Alzheimer [111] uwzględniający badania opublikowane w latach 2000-2011, w języku angielskim.

Wyniki przeglądu [111]

W ramach przeglądu [111] zidentyfikowano 7 badań oceniających jakość życia pacjentów z analizowanej populacji, mierzoną w skali HUI2, HUI3 lub EQ-5D. Jakość życia oceniana była na podstawie oceny opiekunów medycznych. Podsumowanie przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki przeglądu jakości życia pacjentów z chorobą Alzheimer – na podstawie [111].

Badanie	Populacja	Metoda pomiaru	Postać łagodna**	Postać łagodna do umiarkowana*	Postać umiarkowana**	Postać umiarkowana do ciężka***	Postać ciężka**
Neumann 1999 [114]	n=679, USA, 30% SAD	HUI2	0,69	-	0,53	-	0,38
Mesterton 2010 [115]	n=233, Szwecja, 22% SAD	EQ-5D	0,64	-	0,39	-	0,24
Lopez-Bastida 2006 [116]	n=237, Hiszpania, 40% SAD	EQ-5D	0,52	-	0,30	-	0,12
Jonsson 2006 [4]	n=272, Skandynawia, 18% SAD	EQ-5D	0,64	-	0,50	-	0,49
Karlavish 2008 [55]	n=93, USA, 0% SAD	EQ-5D, HUI3	0,63, 0,703	-	-	0,604, 0,707	-
Bhattacharya 2010 [117]	N=321, Dania, 0% SAD	EQ-5D	0,73	-	-	-	-
Naglie 2006 [51]	n=60, Kanada, 0% SAD	EQ-5D, QWB, HUI3	-	0,62, 0,42, 0,23	-	-	-

* MMSE 10-26; ** zgodnie z definicją autorów; *** MMSE 11-9; SAD – postać ciężka choroby Alzheimer (ang. *severe Alzheimer Disease*)

W ramach przeglądu [111] zidentyfikowano 7 badań (por. tabela powyżej) dotyczących jakości życia pacjentów z chorobą Alzheimera. Spośród 5 zidentyfikowanych badań opublikowanych przed 2010 rokiem, 4 badania [4], [51], [55], [114] zidentyfikowano również w przeglądzie [23] (badania opisano

poniżej, w części dotyczącej przeglądu [23]). Jedno badanie [116] zidentyfikowane w ramach przeglądu [111], nie zostało zidentyfikowane w przeglądzie [23] (opis badania przedstawiono poniżej). Dwa badania opublikowane po 2009 roku [115], [117], uwzględnione w przeglądzie [111], zidentyfikowano również w ramach niniejszego przeglądu (tj. aktualizacji przeglądu [23]), z czego jedno [117] wykluczono ze względu na odmienną populację (pacjenci z łagodną postacią choroby Alzheimera). Badanie [115] opisano we wcześniejszej części niniejszego rozdziału.

W badaniu [116] oceniono jakość życia pacjentów z chorobą Alzheimera na Wyspach Kanaryjskich (Hiszpania). Jakość życia oceniono na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Pacjenci podzieleni zostali na trzy grupy, w zależności od stopnia nasilenia choroby: łagodna, umiarkowana oraz ciężka. Wartość użyteczności pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu wyniosła odpowiednio: 0,52, 0,30 oraz 0,12. W opracowaniu nie podano informacji na jakiej podstawie dokonano kwalifikacji pacjentów do poszczególnych grup związanych z nasileniem choroby, w związku z powyższym nie jest możliwa ocena czy zidentyfikowane stany pokrywają się ze stanami w niniejszej analizie.

Wyniki przeglądu NICE [23], [63]

W ramach przeglądu jakości życia przedstawionym w raporcie [63] oraz jego aktualizacji [23] zidentyfikowano 11 badań, których charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu jakości życia – na podstawie [23], [63].

Badanie	Populacja	Metoda pomiaru	Kategorie	Komentarz
Kerner [118]	ChA, 159 opiekunów, USA	QWB	Pacjenci z ChA, grupa kontrolna	-
Miller [49]	ChA, 359 opiekunów, USA	HUI-3	Wartość bazowa, po 3, 6, 9 miesiącach	60% pacjentów przyjmuje inhibitory acetonylcholinoesterazy
Naglie 2006 [51]	ChA, 60 pacjentów i opiekunów, Toronto, Kanada	EQ-5D, QWB, HUI-3	-	Uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy byli w stanie wypełnić 2 kwestionariusze
Jonsson 2006 [4]	ChA, 208 pacjentów i opiekunów, Szwecja, Dania, Finlandia, Norwegia	EQ-5D	MMSE: 26-30, 21-25, 15-20, 10-15, 0-9	-
Sano [119]	ChA, eksperci i studenci, USA	TTO, VAS	CDR: 1 i 3	-
Ekman [52]	Demencja, populacja	TTO	CDR: 0,5, 1, 2, 3	Odsetek pacjentów, którzy udzielili

Badanie	Populacja	Metoda pomiaru	Kategorie	Komentarz
	generalna (45-84 lata), Szwecja			odpowiedzi: 30%
Neumann [114]	ChA, 679 opiekunów, USA	HUI-2	CDR: 0,5, 1, 2, 3, 4, 5	-
Włodarczyk [53]	ChA, 100 pacjentów i opiekunów, Australia	AQoL	MMSE: 0-10, 10-15, 15-20, 20-25, 25+, IADL: 0-2, 3-5, 6-8	Część globalnego badania dla donepezyliu
Andersen [54]	Demencja, 244 łącznie: opiekunowie i pacjenci, Dania	EQ-5D	MMSE: 21+, 10-20, 0-9, zależność: niezależny/zależny, pobyt: społeczeństwo/instytucja	Wartość przekonwertowane z kwestionariusza stanu zdrowia oraz odpowiedzi ADL
Karlawish [55]	ChA, pacjenci i opiekunowie, USA	EQ-5D, HUI-2	MMSE: 24-29, 20-23, 11-19, IADL: 8-10, 11-14, 15-27, BADLS: 6, 7-14	Użyteczność raportowana również w innych skalach: 3MS, QoL-AD, GDS, SF-12
Neumann [132] (cytowane za [63])*	-	-	Przed instytucjonalizacją: 0,60, instytucjonalizacja: 0,34	-

ChA – choroba Alzheimera; AQoL – ang. *Assessment of Quality of Life* (ocena jakości życia); HUI-2 – ang. *Health Utilities Index version 2* (indeks jakości życia, wersja 2); TTO – ang. *time trade-off*; VAS – ang. *visual analogue scale* (skala wizualno-analogowa); QWB – ang. *Quality of Well-being*; IADL – ang. *Instrumental Activities of Daily Living* (skala oceny złożonych czynności życia codziennego); MMSE – ang. *Mini Mental State Examination* (krótka skala oceny stanu umysłowego); BADLS – ang. *Bristol Activities of Daily Living Scale* (skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym); CDR – ang. *Clinical Dementia Rating Scale* (skala klinicznej oceny otępienia); * brak szczegółowych danych na temat metodologii, wartości cytowane za [63].

Spśród 11 zidentyfikowanych badań, 5 uwzględniło odpowiedzi zarówno opiekunów pacjentów jak i samych pacjentów [4], [51], [53], [54], [55], 3 uwzględniły odpowiedzi samych opiekunów [49], [114], [118], jedno badanie bazowało na odpowiedziach osób z populacji generalnej (testowanie preferencji społecznych) [52] i jedno uwzględniło odpowiedzi ekspertów zajmujących się chorobą Alzheimera oraz studentów [119]. Metodologia jednego badania nie jest znana [132] (brak dostępu do pełnego tekstu, wartości cytowane za [63]).

W badaniu [49] oceniono wartość użyteczności na podstawie odpowiedzi opiekunów 359 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych. Wyniki przedstawiono w skali HUI-3 dla pacjentów z chorobą Alzheimera w punkcie początkowym oraz w 3., 6. i 9. miesiącu obserwacji.

Średnia początkowa wartość MMSE wyniosła 15,0 (SD 5,8; zakres: 4 – 29). Autorzy wskazali, że raportowana przez nich wartość użyteczności (0,184; zakres: 0,290 – 1,000) jest niższa w odniesieniu do wartości przedstawianych w innych doniesieniach. Powodem różnicy może być uwzględnienie w badaniu wyższego odsetka pacjentów z poważnymi symptomami psychiatrycznymi w porównaniu z innymi badaniami. Dodatkowo, wartości użyteczności w skali HUI-3 są często niższe niż wartości użyteczności w innych skalach (np. HUI-2, QWB, EQ-5D) ponieważ większy nacisk położony jest tu na funkcje poznawcze. Około 60% pacjentów przyjmowało początkowo inhibitory cholinoesterazy [49].

W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w [23] zidentyfikowano badanie dotyczące jednostanowej wagi użyteczności dla pacjentów z chorobą Alzheimera [51].

W badaniu [51] raportowano użyteczność stanu „choroba Alzheimera” w skali EQ-5D oraz HUI-3 u 60 osób z chorobą Alzheimera w Toronto (Kanada). Średnia wartość parametru MMSE wyniosła 18,9 (SD 4,5). Autorzy wskazali, że uzyskana przez nich wartość (0,86 wg oceny pacjentów oraz 0,42 wg oceny opiekunów) może nie odnosić się do wszystkich pacjentów z chorobą Alzheimera, ponieważ w badaniu uwzględniono tylko tych pacjentów, którzy byli w stanie uzupełnić obydwa kwestionariusze.

W ramach przeglądu [23] zidentyfikowano również wielostanowe wagi użyteczności w zależności od funkcji poznawczych.

W badaniu [4] przedstawiono wartości użyteczności w skali EQ-5D, EQ-5D VAS (*Visual Analogue Scale*) oraz QoL-AD (*Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale*) w zależności od wartości parametru MMSE. W badaniu udział wzięło 108 pacjentów z chorobą Alzheimera z Szwecji, Danii, Finlandii i Norwegii, z czego 71% przyjmowało początkowo inhibitory cholinesterazy. Wartości użyteczności (EQ-5D) określono na podstawie odpowiedzi opiekunów oraz pacjentów⁵ i wyniosły one odpowiednio:

- 0,40 oraz 0,78 dla MMSE z przedziału 0-9,
- 0,51 oraz 0,73 dla MMSE z przedziału 10-15,
- 0,52 oraz 0,83 dla MMSE z przedziału 15-20.

Powyższe wartości uwzględniono w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości.

W badaniu [53] oceniającym zależność pomiędzy MMSE, IADL, a jakością życia uwzględniono 100 osób z chorobą Alzheimera w Australii i przedstawiono średnie wartości użyteczności w skali AQoL (*Assessment of Quality of Life*) w zależności od wartości parametrów MMSE oraz IADL. Badanie to jest częścią globalnego badania dla donepezylu, w którym pacjenci codziennie poddawani byli leczeniu przez 24 tygodnie. Wartości użyteczności określono na podstawie odpowiedzi opiekunów oraz pacjentów i wyniosły one odpowiednio:

- 0,40 oraz 0,52 dla MMSE z przedziału 0-10,
- 0,46 oraz 0,54 dla MMSE z przedziału 10-15,
- 0,475 oraz 0,61 dla MMSE z przedziału 15-20.

Powyższe wartości uwzględniono w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości.

W badaniu [54] dokonano konwersji odpowiedzi dotyczących stanu zdrowia oraz odpowiedzi na pytania ADL, uzyskane w ramach badania 244 pacjentów z demencją (z czego 67,2% miało chorobę Alzheimera), na EQ-5D. Podkreślono, że konwersja może być obciążona błędem ponieważ pytania w

⁵ Dla przypadków, gdzie dostępne są zarówno odpowiedzi pacjentów jak i opiekunów

badaniu uwzględniają aspekt czasu w przeciwieństwie do EQ-5D. Użyteczności stanów zdrowia określone są w zależności od wartości MMSE, stopnia zależności pacjenta oraz warunków mieszkaniowych. Badanie przeprowadzane było przez pielęgniarki, w domu chorego, przy udziale opiekunów, którzy mieli możliwość korekty odpowiedzi. Wartości użyteczności określone w ramach badania wyniosły: dla MMSE większego od 9 oraz mniejszego od 20 – 0,596, natomiast dla MMSE poniżej 10 – 0,486. Powyższe wartości zostały włączone do wielokierunkowej analizy wrażliwości w celu uwzględnienia alternatywnych źródeł oceny jakości życia.

W badaniu [55] oceniono użyteczność w skali EQ-5D oraz HUI-2 pacjentów z chorobą Alzheimera. Wartości użyteczności otrzymano na podstawie odpowiedzi 93 pacjentów oraz 100 opiekunów. Średnia wartość MMSE pacjentów wyniosła 21,3 (SD 4,3). W badaniu uwzględniono wyłącznie pacjentów z wartością MMSE powyżej 11, którzy nie przebywali w domach opieki oraz którzy mieli zadeklarowanego opiekuna. Wartości użyteczności raportowano w zależności od wartości MMSE, zmodyfikowanej MMSE, QoL-AD, IADL, BADLS (ang. *Bristol Activities of Daily Living Scale*), GDS oraz SF-12 (ang. *Short Form questionnaire-12 items*), na podstawie EQ-5D oraz HUI-2.

W badaniu [52] oceniono jakość życia pacjentów z demencją ogółem (brak wyszczególnienia pacjentów z chorobą Alzheimera) w wieku od 45 do 84 lat, mieszkających w Szwecji. Oceny dokonano na podstawie TTO (ang. *time trade-off*). Wartości TTO raportowane były w zależności od stopnia nasilenia choroby (na podstawie CDR, ang. *Clinical Dementia Rating Scale*), płci oraz wieku dla następujących grup wiekowych: 45-54, 55-64, 65-74, 75-84. Wartość użyteczności wyniosła: 0,82 dla łagodnych zaburzeń poznawczych (CDR = 0,5), 0,62 dla łagodnej postaci choroby Alzheimera (CDR = 2), 0,4 dla umiarkowanej postaci choroby (CDR = 3), 0,25 dla ciężkiej postaci choroby (CDR = 3).

W badaniu [114] oceniono jakość życia pacjentów ze Stanów Zjednoczonych z chorobą Alzheimera. Wykorzystano kwestionariusz HUI-2, który uzupełniany był przez opiekunów pacjentów. Wartości użyteczności podano dla poszczególnych grup pacjentów, w zależności od stopnia nasilenia choroby (ocenianej za pomocą CDR) i wyniosła ona:

- 0,73 dla CDR = 0,5 – możliwa choroba Alzheimera,
- 0,69 dla CDR = 1 – postać łagodna,
- 0,53 dla CDR = 2 – postać umiarkowana,
- 0,38 dla CDR = 3 – postać ciężka,
- 0,27 dla CDR = 4 – postać głęboka,
- 0,14 dla CDR = 5 – postać końcowa.

W badaniu [118] (dostępny tylko abstrakt) wykorzystano skalę QWB (ang. *Quality of Well-Being*) do oceny jakości życia pacjentów z chorobą Alzheimera w Stanach Zjednoczonych. Wartość użyteczności określono na podstawie odpowiedzi opiekunów pacjentów i wyniosła ona 0,51 (wartość na podstawie [23]).

W badaniu [119] oceniono jakość życia pacjentów z chorobą Alzheimera w zależności od stopnia zaawansowania (ocenianego na podstawie wartości CDR): postać łagodna (CDR = 1), postać ciężka (CDR = 3). Wartość użyteczności określono za pomocą TTO (ang. *time trade-off*). Uwzględniono odpowiedzi ekspertów (lekarzy, pielęgniarek, personelu klinicznego i badawczego) uczestniczących w spotkaniu *Alzheimer's Disease Cooperative Study* oraz studentów zdrowia publicznego (13 studentów z Uniwersytetu Kolumbia). Wartość użyteczności określona na podstawie odpowiedzi ekspertów oraz studentów wyniosła: 0,67 oraz 0,58 dla postaci łagodnej choroby Alzheimera i 0,31 oraz 0,29 dla postaci ciężkiej choroby Alzheimera.

Podsumowanie dostępnych źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji

Zidentyfikowano dwa opracowania wtórne [23], [63] oraz [111] i 15 pierwotnych źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (w tym: 11 na podstawie przeglądu [23], [63], 1 na podstawie [111] i 3 w ramach aktualizacji przeglądów przeprowadzonej w niniejszym opracowaniu).

Różnice w wartościach wag użyteczności określonych na podstawie odpowiedzi pacjentów oraz opiekunów zostały zidentyfikowane w wielu badaniach [50], [51], [52], [55]. Brak jest dowodów wskazujących na to, że w przypadku pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera możliwe jest uzyskanie wiarygodnych ocen użyteczności od samych pacjentów. W związku z powyższym w ramach analizy uwzględniono wartości użyteczności bazujące na odpowiedziach opiekunów [23].

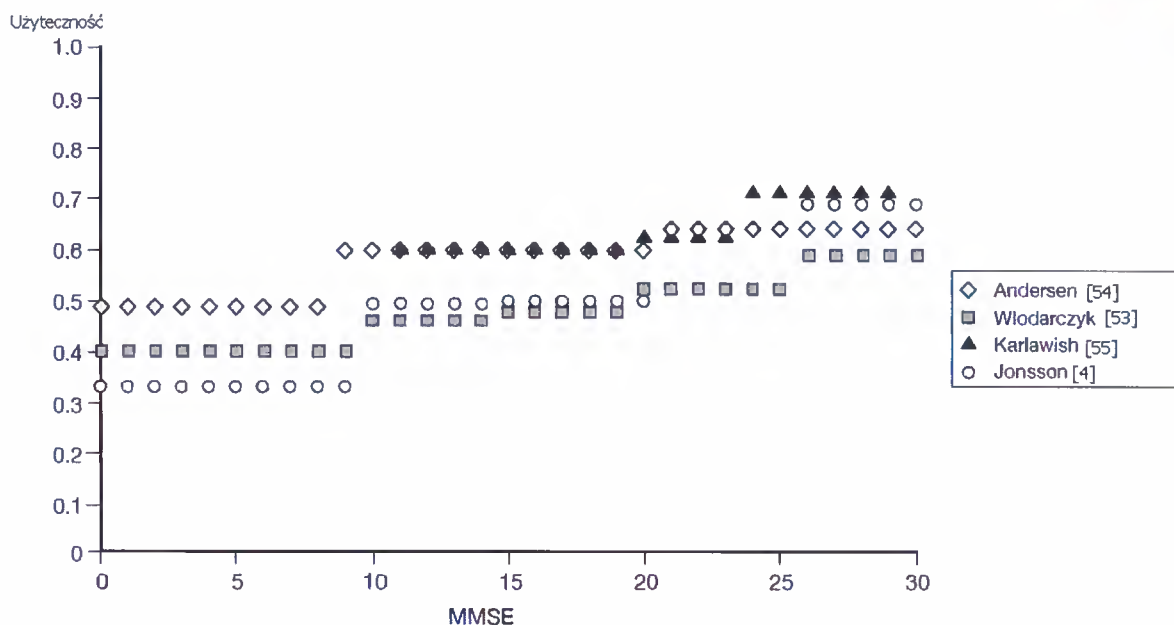
Nie zidentyfikowano żadnego badania przeprowadzonego w warunkach polskich. Osiem badań raportowało użyteczność w skali EQ-5D: [4], [54], [55], [110], [111], [115], [116], [117] przy czym w badaniu [54] i [110] przeprowadzona została konwersja innych kwestionariuszy na indeks EQ-5D, co może wiązać się z niepewnością odnośnie uzyskanych wyników. Nie odnaleziono również informacji wskazujących na zmianę jakości życia wynikającą z zastosowania leczenia memantyną u pacjentów z analizowanej populacji.

W wyniku przeglądu jakości życia nie zidentyfikowano badań w których oceniono wpływ wystąpienia działań niepożądanych, występujących istotnie częściej w grupie badanej (tj. nadciśnienie oraz wzrost masy ciała o 7% względem wartości wyjściowej, itd. – por. rozdział 2.5.), na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji.

W celu uzyskania najbardziej wiarygodnych wartości użyteczności w grupie pacjentów niewymagających opieki całodobowej, uzależniono ją od czasu zakończenia stanu niewymagającego opieki całodobowej [23]. Korelację przeprowadzono z wykorzystaniem punktu pośredniego – wyniku MMSE (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1.3.). Z tego względu zaistniało zapotrzebowanie na źródła danych dotyczących wag użyteczności skorelowanych z wynikiem MMSE

Wartości użyteczności w skali EQ-5D zaczerpnięto z badania [4], w którym dostępne są dane w zależności od wartości MMSE (dla pełnego zakresu wyniku MMSE pacjentów z analizowanej populacji, tj. <20), co umożliwiło najdokładniejszą ocenę zmian użyteczności w zależności od stopnia zaawansowania choroby (w większości dostępnych doniesień raportowano wagi użyteczności dla poszczególnych stopni nasilenia choroby, tj. umiarkowana vs. ciężka, co zgodnie z informacjami w [23] nie odzwierciedla heterogeniczności pacjentów z analizowanej populacji, szczególnie w stanie niewymagającym opieki całodobowej – był to główny zarzut w odniesieniu do modelowania przeprowadzonego w ramach wcześniejszego raportu NICE [63]).

Średnia wartość użyteczności (w skali EQ-5D, EQ-5D VAS, QoL-AD) określona na podstawie odpowiedzi opiekunów wyniosła od 0,69 dla MMSE z zakresu 30-26 do 0,33 dla ciężkiej postaci choroby Alzheimera [4]. W ramach przeglądu [23] wykazano, że wagi użyteczności określone w badaniu [4] nie różnią się szczególnie od wag określonych w innych badaniach (por. rysunek poniżej). Co więcej wykazano, że waga użyteczności dla MMSE < 10 określona w badaniu [4] jest bardzo zbliżona do wagi użyteczności pacjentów z chorobą Alzheimera, którzy zdefiniowani są jako zależni (wymagający ciągłej opieki) w badaniu [54] (0,343). Zbieżność wag użyteczności zaobserwowano przy porównaniu wartości EQ-5D w przypadku, gdzie dostępne są zarówno odpowiedzi pacjentów jak i ich opiekunów – użyteczności są bardzo podobne dla całego zakresu MMSE z wyjątkiem ciężkiej postaci choroby Alzheimera (zmienność najwyższa od 0,33 do prawie 0,50).



Rysunek 7. Wagi użyteczności określone na podstawie odpowiedzi opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera, w zależności od wartości MMSE [23].

W dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych dotyczących stosowania memantyny w chorobie Alzheimera (por. rozdział 6.2.) [58], [62] uwzględniono wyniki badania LASER-AD (prezentowane wyłącznie w formie plakatu konferencyjnego) do oceny użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia. Użyteczność raportowano dla poszczególnych grup pacjentów z chorobą Alzheimera: niezależny w społeczeństwie (0,608), niezależny w instytucji (0,543), zależny w społeczeństwie (0,340), zależny w instytucji (0,169) [58]. Z uwagi na konieczność dywersyfikacji wartości użyteczności w stanie niewymagającym opieki całodobowej w zależności od MMSE, nie uwzględniono powyższych wartości w niniejszej analizie.

W badaniach [64], [65] wykorzystano duńskie dane dotyczące jakości życia w populacji pacjentów z demencją w zależności od stopnia samodzielności pacjenta: niezależny (0,6511), zależny (0,3207) [54], [121]. Powyższe wartości [54] uwzględniono w analizie wrażliwości.

W odnalezionych analizach ekonomicznych [67] oraz [61] wykorzystano odpowiednio wyniki badania [133] oraz [134] do oceny użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. Wartość użyteczności w stanie niewymagającym opieki całodobowej określono na poziomie równym odpowiednio 0,6 [133] oraz 0,56 [134], natomiast w przypadku pacjentów wymagających opieki całodobowej użyteczność wyniosła 0,34 [133] oraz 0,27 [134]. Z uwagi na konieczność dywersyfikacji wartości użyteczności w stanie niewymagającym opieki całodobowej w zależności od MMSE, nie uwzględniono powyższych wartości w niniejszej analizie.

W dostępnym abstrakcie nie odnaleziono szczegółowych danych na tematy źródła użyteczności wykorzystanego w analizie ekonomicznej [66].

W analizie ekonomicznej przedstawionej w raporcie [63] do oceny użyteczności wykorzystano wyniki badania [132], jednak brak jest szczegółowych danych na temat metodologii powyższego badania (wartość użyteczności cytowana za [63], brak dostępu do pełnego tekstu publikacji). Wartość użyteczności wyniosła: 0,60 dla stanu niewymagającego opieki całodobowej oraz 0,34 dla stanu wymagającego opieki całodobowej.

W analizie ekonomicznej oceniającej efektywność kosztową donepezylu u pacjentów z chorobą Alzheimera [60] uwzględniono wartości użyteczności określone na podstawie [4], analogicznie jak w niniejszej analizie.

Wartości użyteczności uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli [4]. Uwzględniono to samo źródło informacji, co w modelu referencyjnym [23] – nie zidentyfikowano przesłanek za wykorzystaniem innego zestawu wag użyteczności. Wartości użyteczności przedstawione w poniższej tabeli uwzględniają średnią wartość użyteczności określoną na podstawie opiekunów w skali EQ-5D, EQ-5D VAS oraz QoL-AD (wartość średnia na podstawie [23]).

Tabela 16. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oraz jednokierunkowej analizie wrażliwości. Wyniki badania [4] uwzględnione w raporcie.

Stan****	Średnia*	95% LCI**	95% UCI**
Nie wymagający opieki całodobowej, w zależności od MMSE:			
0-9	0,33	0,29	0,37
10-14	0,49	0,45	0,53
15-20	0,50	0,49	0,51
Wymagający opieki całodobowej***	0,33	0,29	0,37
Zgon	0	-	-

* wartość uwzględniona w analizie podstawowej; ** wartość uwzględniona w jednokierunkowej analizie wrażliwości (uwzględniono rozkład beta, zgodnie z informacjami przedstawionymi w [23]); *** wartość użyteczności w stanie wymagającym opieki całodobowej jest taka sama jak dla MMSE <10 ponieważ wartość MMSE wśród pacjentów poddanych opiece całodobowej wynosi średnio < 10 [23]; **** ze względu na charakter populacji docelowej (pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera), uwzględniono wartości użyteczności dla MMSE ≤ 20.

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest ocena kosztów leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w odniesieniu do stosowania uwzględnionych w opracowaniu komparatorów (placebo wśród wszystkich pacjentów oraz stosowania aktualnie refundowanych inhibitorów acetylocholinoesterazy wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu; por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia) i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zgodnie z przyjętą perspektywą ekonomiczną w opracowaniu uwzględniono wyłącznie kategorie kosztu bezpośredniego medycznego.

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem choroby Alzheimera, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz dostępnych opublikowanych źródeł informacji [23]. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich dotyczących pacjentów lub ich opiekunów, gdyż brak jest danych umożliwiających ich oszacowanie w warunkach polskich. Nie jest również pewne czy wspomniane kategorie kosztu można zaliczyć do tzw. kosztów różniących porównywane schematy.

Ustalono, że w pełni wiarygodna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji nie jest możliwa do przeprowadzenia w warunkach polskich – brakuje wyników odpowiednich badań epidemiologicznych czy danych z rejestrów pacjentów analogicznych jak są dostępne dla innych krajów (por. m.in. [23]).

Na tej podstawie zdecydowano się na przeprowadzenie badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych z Polski, którego jednym z celów była ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1.

Mając na uwadze ograniczenia ww. źródła informacji w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane kosztowe zebrane w warunkach brytyjskich [23].

Dane kosztowe zebrano w okresie od grudnia 2013 roku do lipca 2014 roku (z datą odcięcia 8 lipca 2014 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [31], [32], [33] (lipiec 2014 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [27] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 lipca 2014 roku [30].

Koszt farmakoterapii lekami nier refundowanymi został określony na podstawie danych zamieszczonych na portalu „Medycyna Praktyczna” [16].

Średni ważony rynkiem koszt danej substancji czynnej uwzględnionej w niniejszym opracowaniu został określony przy uwzględnieniu:

- prognozowanego kształtu sprzedaży leków Memabix[®] (informacje dostarczone przez Zamawiającego),
- danych sprzedażowych dostarczonych przez IMS Health Poland, w przypadku leków nier refundowanych (informacje dostarczone przez Zamawiającego),
- danych refundacyjnych za 2013 rok, w przypadku leków refundowanych [34].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród 3 ekspertów klinicznych,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego,
- przypisanie zużywanych zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez ekspertów świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny

- punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
 - uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
 - określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony w kosztach przedstawionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w dołączonym modelu decyzyjnym (m.in. arkusze: „Badanie kwestionariuszowe”, „Świadczenia_LeKi”, „Grupy”, „Koszt punktu”).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

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

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

Oceny wysokości kosztu jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanych zakresów (Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna, AOS w zakresie neurologii, świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym, świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowym domowym)

dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami [28]. W obliczeniach dotyczących ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z każdego oddziału wojewódzkiego uwzględniono dane 3 świadczeniodawców o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2013 roku** (por. arkusz „Koszt pkt” w modelu dołączonym do opracowania). W przypadku świadczeń opiekuńczych oraz pielęgniarstwa uwzględniono po jednym świadczeniodawcy z każdego województwa o najwyższej kwocie zobowiązań wobec NFZ (zaobserwowano, że w zdecydowanej większości województw koszt punktu w poszczególnych ośrodkach jest taki sam; por. arkusz „Świadczenia_leki” w modelu dołączonym do opracowania).

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [28].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: neurologia)	9,03 PLN (zakres: od 8,10 PLN do 10,00 PLN)**
Świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno – opiekuńczym / opiekuńczo - leczniczym	75,20 PLN (zakres: od 72,00 PLN do 78,10 PLN)***
Świadczenie w pielęgniarstwie długoterminowej domowej	26,26 PLN (zakres: od 11,20 PLN do 28,00 PLN)***

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju; ** uwzględniono średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu onkologii; wykorzystano wartość określoną jako średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu onkologii, określony z uwzględnieniem trzech kontrahentów z każdego oddziału NFZ o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w 2013 roku; *** uwzględniono po jednym świadczeniodawcy z każdego województwa o najwyższej kwocie zobowiązań wobec NFZ.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Świadczenia_leki” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 18. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [28], [31], [32], [33].

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia lub zakresu świadczeń	Wartość punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25	225,80 PLN

** wrywkowo sprawdzono średnią cenę punktu w poszczególnych placówkach w 2014 r. i uzyskano całkowitą zbieżność z wartościami zidentyfikowanymi w 2013 r.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich



Kategoria	Memabix® 28 tabl. à 10 mg	Memabix® 56 tabl. à 10 mg	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kategoria	Memabix® roztwór 10 mg/ml	Memabix® 28 tabl. à 10 mg	Memabix® 56 tabl. à 10 mg	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kategoria	Memabix® roztwór 10 mg/ml	Memabix® 28 tabl. à 10 mg	Memabix® 56 tabl. à 10 mg	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.3. KOSZT ŚWIADCZEŃ ZWIĄZANYCH Z OPIEKĄ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

** Obliczone na podstawie informacji przedstawionych w serwisie Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, www.zus.pl dotyczących najniższych emerytur i rent (dane obowiązujące od marca 2014 r.); najniższa emerytura 844,45 PLN.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stan	Kategoria	Srednia	Minimum	Maksimum
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.4. KOSZT KOMPparatorÓW

Koszt stosowania komparatorów dla memantyny w umiarkowanej postaci choroby Alzheimera (donepezylu oraz rywastygminy) został określony na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 lipca 2014 roku [30] oraz danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 rok [34].

Szczegółowe dane dotyczące kosztu poszczególnych preparatów zawierających donepezyl lub rywastyginę przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do opracowania (zakładka „Grupy”). Zasady refundacji komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [10]. W poniższej tabeli przedstawiono średni ważony koszt 1 mg uwzględnionych substancji czynnych z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wszystkie postacie farmaceutyczne danej substancji.

Tabela 24. Koszt 1 mg rywastygminy i donepezylu [30], [34].

Substancja czynna	Postać farmaceutyczna	Koszt 1 mg substancji czynnej z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej z perspektywy świadczeniobiorcy
Donepezilum	tabl. / kaps.	0,0989 PLN	0,0723 PLN
	tabl. ulegające rozpadowi	0,0990 PLN	0,0604 PLN
	łącznie	0,0989 PLN	0,0711 PLN
Rivastigminum	tabl. ulegające rozpadowi	0,0827 PLN	0,2407 PLN
	system transdermalny	0,0783 PLN	0,9220 PLN
	Roztwór	0,0827 PLN	0,3043 PLN
	tabl. / kaps.	0,0827 PLN	0,2859 PLN
	łącznie	0,0814 PLN	0,4698 PLN

** 1 GBP = 5,22 PLN na podstawie kursów średnich Narodowego Banku Polskiego z dnia 7.7.2014 r.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w przypadku porównania memantyny z placebo (por. rozdział 0.), w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [6], [15].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie $\pm 5\%$ wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5% do +1,5% wartości podstawowej (3,5%) – zakres wynikający z wartości testowanych w dwukierunkowej analizie wrażliwości przeprowadzonej zgodnie z wymaganiami przedstawionymi w Wytycznych [6].

W ramach analizy minimalizacji kosztów stosowania memantyny, donepezylu i rywastygminy w monoterapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu nie uwzględniono dyskontowania efektów i kosztów ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający 1 roku (por. rozdział 0.).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

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

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

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 4. W jednokierunkowej analizie wrażliwości nie uwzględniono parametrów dotyczących wieku, wartości MMSE oraz wartości Barthel, ponieważ są one ze sobą silnie skorelowane (wartość MMSE oraz Barthel zależą od wieku pacjenta) [23] – testowano tylko odrębny zestaw dostępnych informacji (w miejsce danych z badania [18] – charakterystyka pacjentów włączonych do badania [19]).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

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

Tabela 25. Scenariusze analizy wielokierunkowej dla porównania z placebo.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla efektów, 5% dla kosztów	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTM [6]; por. rozdział 3.8.
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 0% dla kosztów	
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 5% dla kosztów	
Oceniane postacie produktu Memabix®: wszystkie postacie*	Analiza podstawowa uwzględnia współfinansowanie wyłącznie preparatu Memabix® w postaci roztworu doustnego; por. rozdział 3.7.2.
Oceniane postacie produktu Memabix®: tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej*	
Oceniane postacie produktu Memabix®: tylko roztwór*	
Współfinansowanie produktu Memabix®: w grupie limitowej 186.0*	Wpływ zmiany sposobu finansowania z osobnej, nowej grupy limitowej na istniejącą, w której współfinansowane są substancje: donepezyl oraz rywastygmina – hipotetyczny wariant (por. rozdział 2.1.)
W przypadku finansowania produktu Memabix® w osobnej grupie limitowej i uwzględnienia wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix 10 mg 28 tabl.*	Ocena zmiany wysokości limitu finansowania, odpłatności pacjenta oraz kosztu dla Narodowego Funduszu Zdrowia w wyniku zmiany preparatu wyznaczającego limit; por. rozdział 3.7.2.
W przypadku finansowania produktu Memabix® w osobnej grupie limitowej i uwzględnienia wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix 10 mg 56 tabl.*	
W przypadku finansowania produktu Memabix® w osobnej grupie limitowej i uwzględnienia wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix roztwór*	

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Uwzględnij wpływ na przeżycie całkowite: konwersja punktów końcowych RCT [1], [2]	Ocena wyników analizy w przypadku uwzględnienia wpływu stosowania memantyny na przeżycie całkowite; por. rozdziały 0. i 3.6.1.3.
Uwzględnij wpływ na przeżycie całkowite: wyniki badania obserwacyjnego [14]	
Oceniany schemat stosowania memantyny: memantyna w monoterapii	Ocena wyników analizy w przypadku uwzględnienia stosowania memantyny w monoterapii lub terapii skojarzonej
Oceniany schemat stosowania memantyny: memantyna w terapii skojarzonej z donepezylem	
Wpływ memantyny na MMSE: sprawdź wyniki przy uwzględnieniu informacji z 52-tyg. badania dotyczące skali SMMSE	Ocena wyników analizy przy uwzględnieniu wartości SMMSE w miejsce MMSE
Pominięcie wpływu memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE	Ocena wyników przy założeniu braku różnic pomiędzy wartością MMSE w grupie badanej i kontrolnej; por. rozdział 2.5.
Wyjściowa charakterystyka populacji obserwowanej w analizie ekonomicznej: MMSE, Barthel ADL, średni wiek, na podstawie badania LASER-AD [19]	Uwzględnienie wyjściowej charakterystyki pacjentów na podstawie badania LASER-AD [19]
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania [53] – odpowiedzi opiekunów	Ocena wpływu alternatywnych zestawów użyteczności; z uwagi na specyfikę choroby Alzheimera uznano, że odpowiedzi bazujące na samych odpowiedziach pacjentów są mniej wiarygodne, podobnie uwzględnienie wyłącznie odpowiedzi opiekunów może nie odzwierciedlać rzeczywistego stanu pacjentów; wartości w badaniu [54] uzyskano poprzez konwersję do skali EQ-5D co może się wiązać z błędem oszacowania.
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania [53] – odpowiedzi pacjentów	
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania [54]	
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania [4] - odpowiedzi opiekunów	
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania [4] - odpowiedzi pacjentów	

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

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

- dawkowanie memantyny 10 mg/dobę (por. rozdział 2.2.1.),
- dawkowanie rywastygminy 10,02 oraz 11,98 mg/dobę (zakres określony na podstawie opinii ekspertów; por. rozdział 2.3.2.),
- dawkowanie donepezylu 5 mg/dobę (dawka początkowa [8]; por. rozdział 2.3.2.),
- uwzględnione postacie farmaceutyczne donepezylu: wyłącznie tabletki/kapsułki,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne donepezylu: wyłącznie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej,

3.9. Metody analizy wrażliwości

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie systemy transdermalne,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie roztwory,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie tabletki/kapsułki.

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów uwzględnione w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 26. Parametry modelowania.

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych
-	Sklonność do zapłaty za dodatkowy QALY / LY vs placebo [mies.]	111 381 PLN	-	-	Na podstawie [21], [22]
1	Długość horyzontu czasowego	360	240	480	okres do zgonu >99,98% pacjentów; 30 lat
-	Roczna stopa dyskontowa	52	-	-	Czas trwania badania dla memantyny w porównaniu z donepezylem oraz rywastygminą (porównanie bezpośrednie) [140].
2	Dzienna dawka uwzględnionych leków [mg/d]	3,5%	0,0%	5,0%	Na podstawie [6]
3		5,0%	0,0%	10,0%	
4		20,00	10,00	20,00	Na podstawie wyników badania ankietowego, [5] oraz [1]
5		10,00	-	-	
6		11,00	10,02	11,98	Na podstawie wyników badania ankietowego
-		11,73	-	-	
-		16,34	-	-	
-		78,57	-	-	
-	Wyjściowa charakterystyka populacji obserwowanej w Analizie ekonomicznej	40%	0%	46%	Wartość podstawowa określona na podstawie [18]; Przyjęto takie same założenia dotyczące zakresu zmienności jak w przeglądzie NICE [23], przy czym nieobserwowano trzech różnych kohort różniących się wiekiem (25% - 69; 50% - 78; 25% - 87) tylko uwzględniono średni wiek z badania [18].



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (mementyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych
Efektywność zastosowania mementyny względem placebo					
7	Maksymalny okres obecności dodatkowego efektu klinicznego mementyny [mies.]	12,00	6,00	12,00	Po tym okresie zakłada się takie samo tempo zmian parametrów efektywności w grupie badanej jak w grupie kontrolnej. W ramach analizy [23] założono 6-miesięczny okres ze względu na brak dowodów na wpływ mementyny na MMSE w okresie dłuższym niż 6 miesięcy; zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [9] dostępne jest badanie [38] świadczące o istotnym wpływie mementyny na SMMSE w okresie do 52 tyg.
-	Monoterapia	0,70	-0,21	1,38	Na podstawie [1], [9]. Wzrost wartości parametru MMSE wynikający z leczenia mementyną w odniesieniu do placebo.
-	Zmiana MMSE	0,70	-0,21	1,38	Z uwagi na brak danych dotyczących terapii skojarzonej z donepezylem uwzględniono wyniki takie same jak w przypadku monoterapii (wyniki ADCS-ADL zbliżone więc prawdopodobnie MMSE również będą)
8	Wybór Użytkownika - Monoterapia	0,70	-0,21	1,38	Wybór Użytkownika w arkuszu "Założenia" - lista nr 5.
9	Zmiana SMMSE - wariant dodatkowy - wybór w Arkuszu "Założenia"	1,70	0,80	2,50	Na podstawie [38]. Wzrost wartości parametru SMMSE wynikający z leczenia mementyną w odniesieniu do placebo. Wartość uwzględniona w ramach analizy wrażliwości - możliwość wyboru w arkuszu "Założenia" (lista 8.)
-	Monoterapia (ADCS-ADL ₁₉)	1,41	0,24	2,58	Na podstawie [9]. Meta-analiza wartości z badania [1][2]. Wzrost wartości parametru ADCS-ADL-severe wynikający z leczenia mementyną w odniesieniu do placebo
-	Zmiana ADCS-ADL	1,40	0,00	2,80	Na podstawie wyników badania Tariot i wsp. 2004 [73]
10	Wybór Użytkownika - Monoterapia (ADCS-ADL ₁₉)	1,41	0,24	2,58	Wybór Użytkownika w arkuszu "Założenia" - lista nr 5.
-	Ryzyko dyskontynuacji leczenia mementyną (w całym horyzoncie badania klinicznego)	23,9%	19,4%	28,7%	Meta-analiza wyników badań [1][2][36] dla mementyny. Liczba pacjentów leczonych mementyną, którzy przegrali leczenie przed zakończeniem badania wyniosła 44/178 [2] (czas leczenia: 24 tyg.), 29/126 [1] (czas leczenia: 28 tyg.) oraz 2/13 [36] (czas leczenia: 28 tyg.); meta-analiza

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych
-	Terapia skojarzona z donepezylem	14,9%	10,3%	20,1%	efektu stałego ($p=0,7994$ oceniając testem Q); wartość przypisana średniemu okresowi obserwacji 180,28 dni (średnia ważona liczbą pacjentów)
11	Wybór Użytkownika - Monoterapia	23,9%	19,4%	28,7%	Wyniki badania Tariot i wsp. 2004 [73]; okres obserwacji 24 tygodnie Wybór Użytkownika w arkuszu "Założenia" - lista nr 5.; parametr nie wpływa na efekty [23]
12	Względne ryzyko dyskontynuacji leczenia dla porównania: memantyna + donepezyl vs donepezyl	0,59	0,39	0,87	Wyniki badania Tariot i wsp. 2004 [73]
13	OR dla czasu do zgonu (memantyna vs placebo)	0,443	0,18	1,07	Na podstawie [14] (wieloczynnikowa analiza z $p<0,1$ jako miarą istotności); tylko w ramach analizy wrażliwości - por. arkusz "Założenia", lista 4.
Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji - wagi użyteczności (EQ-5D)					
14	Waga użyteczności w stanie niewymagającym opieki całodobowej (BOC), w zależności od wartości MMSE:	0,33	0,25	0,42	Na podstawie [4]. Założono, że postać ciężka występuje w przypadku wartości MMSE poniżej 10 - przyjęto wartość użyteczności w postaci ciężkiej jak dla użyteczności w przypadku MMSE z przedziału 0-9;
15		0,49	0,41	0,56	Przyjęto takie same założenia jak w przeglądzie NICE [23] - aktualizacja przeglądu systematycznego nie pozwoliła zidentyfikować źródeł informacji o wyższej wiarygodności
16		0,50	0,48	0,52	
17	Waga użyteczności w stanie wymagającym opieki całodobowej (OC):	0,33	0,25	0,42	
-					Na podstawie informacji od Zamawiającego
-					
-					
-	Dodatkowy, miesięczny koszt związany z podawaniem memantyny	5,27 PLN	-	-	Konserwatywnie (brak danych od ekspertów potwierdzających ten aspekt) uwzględniono koszt 1 dodatkowej wizyty ambulatoryjnej odbywanej co 6 miesięcy [23]
18					Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
19					Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
20					Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (mementyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych
21	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
22	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
-	Opiata pacjenta za pobyt w ZOL wyrażona jako odsetek miesięcznego dochodu:	70%	-	-	Zgodnie z art. 18, ust. 1 ustawy [82] miesięczną opłatę za pobyt w ZOL ustala się w wysokości odpowiadającej 250% najniższej emerytury, z tym że opłata nie może być wyższa niż kwota odpowiadająca 70% miesięcznego dochodu świadczeniobiorcy. W analizie konserwatywnie przyjęto maksymalną opłatę w wysokości 70% miesięcznego dochodu.
-	Struktura świadczeniobiorców pobierających emerytury i renty w ZUS	Emerytury	-	-	
-		Renty z tytułu niezdolności do pracy	-	-	Na podstawie [83]. Stan z marca 2014 r.
-		Renty rodzinne	-	-	
23		Emerytury	2 008,76 PLN	4 158,70 PLN	
24	Wysokość świadczenia emerytalno-rentowego	Renty z tytułu niezdolności do pracy	1 489,01 PLN	4 250,00 PLN	Na podstawie [83]. Stan z marca 2014 r.
25		Renty rodzinne	1 743,46 PLN	3 350,01 PLN	
-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
-	Miesięczny koszt opieki z perspektywy płatnika publicznego w:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
-		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
-		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
-		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
-	Miesięczny koszt opieki z	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych
26	perspektywy świadczeniobiorcy w:				
-					

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „Grupy”, „Algorytmy”, „Świadczenia_leki”, „Badanie kwestionariuszowe”, „Wykaz leków”, „Koszt punktu”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu leczniczego Memabix® w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Alzheimera w odniesieniu do placebo, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z placebo.

Punkt końcowy		Memabix®	Placebo
Lata życia (LY)	Wartość w grupie	■	■
	Różnica pomiędzy grupami		■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Wartość w grupie	■	■
	Różnica pomiędzy grupami		■
Koszt z perspektywy płatnika publicznego	Koszt memantyny	■	■
	Koszt opieki	■	■
	Koszt całkowity	■	■
	Różnica pomiędzy grupami		■
Koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	Koszt memantyny	■	■
	Koszt opieki	■	■
	Koszt całkowity	■	■
	Różnica pomiędzy grupami		■
Bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności	Płatnik publiczny	■	■
	Płatnik za świadczenia medyczne	■	■
Bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności	Płatnik publiczny	■	■
	Płatnik za świadczenia medyczne	■	■
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności	Płatnik publiczny		■
	Płatnik za świadczenia medyczne		■
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności	Płatnik publiczny		■
	Płatnik za świadczenia medyczne		■

* mianownik równy 0 – brak możliwości określenia ICER.

Tabela 28. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy podstawowej dla porównania z placebo.

Kryterium progowe	Wartość
Ceny zbytu netto prezentacji produktu Memabix® roztwór, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 [15] - perspektywa płatnika publicznego	■
Ceny zbytu netto prezentacji produktu Memabix® roztwór, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 [15] - perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	■

Przedstawiono progowe ceny zbytu z dokładnością do 1/10 000, gdyż taka dokładność zapewnia osiągnięcie kryterium progowego w modelu ekonomicznych dołączonym do niniejszego opracowania.

Na podstawie zaprezentowanych powyżej wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie memantyny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do placebo wiąże się z:

- takim samym efektem klinicznym w postaci uzyskanych lat życia,
- przedłużeniem życia skorygowanego o jakość,
- wyższym kosztem całkowitym zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- wyższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-efektywności i wyższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych,

w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji i przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej Wykazu leków refundowanych, przy uwzględnieniu sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto produktu leczniczego Memabix® wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanego o jakość, ale jest droższe z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do stosowania placebo, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Określone powyżej współczynniki są niższe od aktualnie obowiązującego progu opłacalności w Polsce (111 381 PLN), co świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo,

zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. Co więcej, powyższe współczynniki są niższe od 1/3 wartości progu opłacalności, co świadczy o wysokiej kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii względem placebo z obu perspektyw.

Wyniki analizy podstawowej świadczą o adekwatności wysokości proponowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto produktu leczniczego Memabix® do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do placebo, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

4.2. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ DLA PORÓWNANIA Z DONEPEZYLEM ORAZ RYWASTYGMINĄ – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Zestawienie kosztów-konsekwencji stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna; roztwór doustny), donepezylu i rywastygminy w monoterapii choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, w horyzoncie czasu trwania badań klinicznych, z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z donepezylem i rywastygminą.

Punkt końcowy		Memabix®	Donepezyl	Rywastygmina
Lata życia (LY)	Wartość w grupie	██████████	██████████	██████████
Koszt z perspektywy płatnika publicznego	Różnica pomiędzy grupami	██████████	██████████	██████████
	Koszt farmakoterapii	██████████	██████████	██████████
Koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	Różnica pomiędzy grupami	██████████	██████████	██████████
	Koszt farmakoterapii	██████████	██████████	██████████
Bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności	Różnica pomiędzy grupami	██████████	██████████	██████████
	Płatnik publiczny	██████████	██████████	██████████
	Płatnik za świadczenia medyczne	██████████	██████████	██████████

Tabela 30. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy podstawowej dla porównania z donepezylem i rywastygminą.

Kryterium progowe	Donepezyl	Rywastygmina
Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór, o których mowa w § 5 ust. 4 [15] - perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████
Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór, o których mowa w § 5 ust. 4 [15] - perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	██████████	██████████
Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 [15] - perspektywa płatnika publicznego		██████████
Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 [15] - perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		██████████

Na podstawie zaprezentowanych powyżej wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie memantyny w monoterapii choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu wiąże się z:

- takim samym efektem klinicznym jak stosowanie aktualnie refundowanych inhibitorów acetylocholinoesterazy (donepezylu i rywastygminy),
- niższym kosztem całkowitym zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania donepezylu,
- niższym kosztem całkowitym zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania rywastygminy,
- niższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od zastosowania donepezylu w analizowanym wskazaniu,
- niższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od zastosowania rywastygminy w analizowanym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej Wykazu leków refundowanych, przy uwzględnieniu sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto produktu leczniczego Memabix® wiąże się z takim samym efektem klinicznym jak stosowanie aktualnie refundowanych inhibitorów acetylocholinoesterazy oraz jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od stosowania aktualnie refundowanych inhibitorów acetylocholinoesterazy, w horyzoncie trwania badań klinicznych.

[Redacted text block]

Zaobserwowano tożsame wnioskowanie oparte na punktach końcowych analizy minimalizacji kosztów jak wnioskowanie oparte na zasadzie minimalizacji bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności.

Z tego powodu w ramach analizy wrażliwości przedstawiono i omówiono wyniki porównania memantyny z donepezylem i rywastygminą wyłącznie w odniesieniu do punktów końcowych analizy minimalizacji kosztów (różnicy w koszcie całkowitym).

4.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.3.1. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI DLA PORÓWNANIA Z PLACEBO

4.3.1.1. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, wysokości bezwzględnych oraz inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności oraz analogicznych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu przedstawiono w arkuszu „DSA CUA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (testującej wpływ zmiany każdego parametru niepewnego z Tabela 26.; przeprowadzono 48 scenariuszy analizy wrażliwości dla 24 parametrów niepewnych) zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie – parametry, których zmiana w zdefiniowanym zakresie zmienności spowodowała zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano jedynie w przypadku zmiany jednego parametru (z 24 testowanych parametrów) określającego zmianę wartości MMSE osiąganą w wyniku zastosowania memantyny (parametr 8. z Tabela 26. i arkusza „Parametry” modelu dołączonego do opracowania) – w wyniku przyjęcia dolnej wartości parametru (-0,21, co wskazuje na wyższą wartość MMSE w grupie placebo) uzyskano dominację placebo nad memantyną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne.

Zmiana pozostałych parametrów nie wpłynęła na wnioski z analizy podstawowej.

W tabeli poniżej przedstawiono progową wartość parametrów, których zmiana w zdefiniowanym zakresie niepewności (95% Ci lub min.-maks.) wpłynęła na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Wartością liczbową zaznaczono wariant analizy (perspektywa ekonomiczna), w ramach którego zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Tabela 31. Progowa wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR.

Nr [^]	Płatnik publiczny*	Płatnik za świadczenia medyczne**
8	-0,06	-0,01

* przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika publicznego; ** przy uwzględnieniu kosztów istotnych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; [^] nazwa oraz wartość parametru przedstawiona w tekście niniejszego rozdziału oraz w Tabeli 26.

Wyniki przeprowadzonej analizy progowej świadczą, iż stosowanie memantyny nie będzie kosztowo-użyteczne w odniesieniu do placebo w przypadku zmiany wartości MMSE w wyniku zastosowanego leczenia memantyną w odniesieniu do placebo mniejszej od -0,06 dla wnioskowania z perspektywy płatnika publicznego oraz -0,01 dla wnioskowania z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Maksymalny zakres zmienności inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności określony w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wyniósł:

- od 382 PLN do 7 056 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz
- od 436 PLN do 9 991 PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Zmiana tylko jednego testowanego parametru wpłynęła na wnioskowanie z analizy podstawowej.

Mając na uwadze zadowalającą stabilność wnioskowania należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem wartości określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej.

4.3.1.2. WIELOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, wysokości bezwzględnych oraz inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności oraz analogicznych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu, przedstawiono w arkuszu „DSA CUA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych, wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń (22 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości), w 2 przypadkach zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Zmianę wnioskowania opartego na inkrementalny współczynniku kosztów-użyteczności (ICUR) zaobserwowano w przypadku następujących scenariuszy:

- w przypadku pominięcia wpływu zastosowanego leczenia memantyną na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE wykazano, że wnioskowana technologia nie jest kosztowo-użyteczna z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne (ICUR równy odpowiednio 305 349 PLN oraz 413 330 PLN)
- w przypadku uwzględnienia użyteczność na podstawie odpowiedzi pacjentów przedstawionej w badaniu [4] wykazano, że stosowanie memantyny zostało zdominowane przez stosowanie placebo zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne.

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

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż testowane opcjonalne źródła informacji zakwalifikowano do źródeł o niższej wiarygodności w odniesieniu do zestawu danych jakości życia uwzględnionych w analizie podstawowej (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.2.).

Maksymalny zakres zmienności inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności określony w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych, wyniósł:

- od 589 PLN do 305 349 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz
- od 1 361 PLN do 413 330 PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dwa scenariusze zakładające wpływ stosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 2.5. oraz 3.6.1.). Wyniki ww. scenariuszy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy uwzględniającej wpływ zastosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite określony przy uwzględnieniu konwersja punktów końcowych badań klinicznych [1], [2].

Punkt końcowy		Memabix®	Placebo
Lata życia (LY)	Wartość w grupie	■	■
	Różnica pomiędzy grupami	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Wartość w grupie	■	■
	Różnica pomiędzy grupami	■	■
Koszt z perspektywy płatnika publicznego	Koszt memantyny	■	■
	Koszt opieki	■	■
	Koszt całkowity	■	■
	Różnica pomiędzy grupami	■	■
Koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	Koszt memantyny	■	■
	Koszt opieki	■	■
	Koszt całkowity	■	■
	Różnica pomiędzy grupami	■	■
Bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności	Płatnik publiczny	■	■
	Płatnik za świadczenia medyczne	■	■
Bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności	Płatnik publiczny	■	■
	Płatnik za świadczenia medyczne	■	■
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności	Płatnik publiczny	■	■
	Płatnik za świadczenia medyczne	■	■
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności	Płatnik publiczny	■	■
	Płatnik za świadczenia medyczne	■	■

Punkt końcowy		Memabix®	Placebo
	Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
	Różnica pomiędzy grupami		[REDACTED]
Koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	Koszt memantyny	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszt opieki	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
	Różnica pomiędzy grupami		[REDACTED]
Bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności	Płatnik publiczny	[REDACTED]	[REDACTED]
	Płatnik za świadczenia medyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności	Płatnik publiczny	[REDACTED]	[REDACTED]
	Płatnik za świadczenia medyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności	Płatnik publiczny		[REDACTED]
	Płatnik za świadczenia medyczne		[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności	Płatnik publiczny		[REDACTED]
	Płatnik za świadczenia medyczne		[REDACTED]

Tabela 35. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy uwzględniające wpływ zastosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite na poziomie obserwowanym w ramach badania [14].

Kryterium progowe	Wartość
Ceny zbytu netto prezentacji produktu Memabix® roztwór doustny, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 [15] - perspektywa płatnika publicznego	[REDACTED]
Ceny zbytu netto prezentacji produktu Memabix® roztwór doustny, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 [15] - perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Określone powyżej współczynniki są niższe od aktualnie obowiązującego progu opłacalności w Polsce (111 381 PLN), co świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

4.3.1.3. ALTERNATYWNA OCENA KOSZTÓW OPIEKI

Z uwagi na brak możliwości w pełni wiarygodnej oceny kosztów opieki nad pacjentem z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera w Polsce, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem kosztów określonych w ramach analizy [23] w warunkach brytyjskich (por. rozdział 3.7.3.). Uwzględnienie alternatywnego źródła oceny kosztu opieki nie wpływa na wyniki zdrowotne (lata życia lub QALY), w związku z powyższym nie zostały one przedstawione.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dotyczące kosztów z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy uwzględnieniu alternatywnej metody oszacowania kosztów opieki nad pacjentem z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Przedstawiono wyniki zarówno dla stosowania memantyny w monoterapii jak i terapii skojarzonej z donepezylem.

Tabela 36. Wyniki analizy w postaci kosztów z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy uwzględnieniu alternatywnego sposobu oceny kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Wariant	Punkt końcowy	Memabix®	Placebo
Monoterapia memantyną vs. placebo	Koszt memantyny	██████████	██████████
	Koszt opieki	██████████	██████████
	Koszt całkowity	██████████	██████████
	Różnica	█	██████████
Duoterapia memantyna + donepezyl vs. donepezyl	Koszt memantyny	██████████	██████████
	Koszt donepezylu	██████████	██████████
	Koszt opieki	██████████	██████████
	Koszt całkowity	██████████	██████████
	Różnica	█	██████████

Zastosowanie memantyny wiąże się z niższym kosztem całkowitym z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do placebo przy uwzględnieniu kosztów opieki określonych dla warunków brytyjskich (na podstawie [23]). Wykazano, że wnioskowana technologia medyczna dominuje nad placebo przy uwzględnieniu kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji określonym w warunkach brytyjskich i przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Powyższe wnioskowanie jest inne w odniesieniu do wnioskowania

przedstawionego w [23] (por. rozdział 6.2.) i wynika ze znacznie niższego kosztu memantyny w Polsce oraz nieznacznej różnicy (ok. 0,5%) w ryzyku dyskontynuacji leczenia w cyklu.

4.3.1.4. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI DLA PORÓWNIANIA Z PLACEBO

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wyników analizy podstawowej (kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [15]) przedstawiono w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania (w arkuszu „PSA & VOI” przy pomocy okienka uruchamianego przyciskiem „Uruchom PSA” można przedstawić wyniki analizy omówione w niniejszym rozdziale).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora.

Punkt końcowy	Perspektywa ekonomiczna	
	Płatnik publiczny	Płatnik za świadczenia medyczne
Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności memantyny przy skłonności do zapłaty za QALY równej 111 381 PLN	93,6%	92,3%
Prawdopodobieństwo, że wskazana technologia jest bardziej skuteczna (wiąże się z wyższą liczbą QALY) niż komparator	97,1%	

QALY lata życia skorygowane o jakość.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wynosi 93,6% z perspektywy płatnika publicznego oraz 92,3% z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (wiąże się z wyższą liczbą QALY) od stosowania placebo w analizowanym wskazaniu wyniosło 97,1 %.

Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

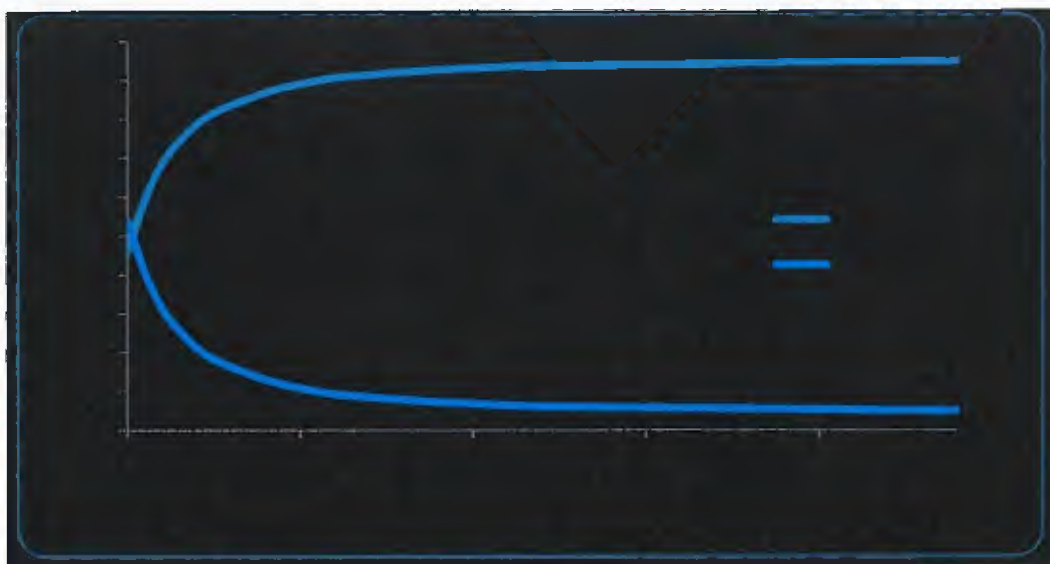
Tabela 38. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji.

	Memabix [®]	Placebo
EVPI dla WTP równego 111 381 PLN za QALY; perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████
EVPI dla WTP równego 111 381 PLN za QALY; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	██████████	██████████

EVPI oczekiwana wartość informacji doskonałej; WTP skłonność do zapłaty; QALY rok życia skorygowany o jakość.

Przedstawione wyniki analizy wartości uzyskanych informacji świadczą, że przy skłonności do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) wynoszącej 111 381 PLN, stosowanie wnioskowanej technologii (memantyna współfinansowana w ramach Wykazu leków refundowanych) wiąże się z niższym kosztem eliminacji niepewności związanej z wyborem tego sposobu postępowania jako optymalnego pod względem kosztowej-użyteczności, co potwierdza wnioskowanie z analizy podstawowej.

Brak współfinansowania produktu Memabix[®] w ramach Wykazu leków refundowanych wiąże się z utratą korzyści monetarnych na poziomie 1 372 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 361 PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w przeliczeniu na jednego pacjenta i w horyzoncie trwania jego życia.





Na podstawie przedstawionych w niniejszym rozdziale wyników probabilistycznej analizy wrażliwości oraz wyników analizy wartości uzyskanych informacji należy stwierdzić, że optymalnym, pod względem kosztów-użyteczności zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, sposobem postępowania z pacjentem z analizowanej populacji jest podawanie memantyny (Memabix®) w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu progu opłacalności ustalonym na poziomie 111 381 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

4.3.2. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI DLA PORÓWNIANIA Z DONEPEZYLEM ORAZ RYWASTYGMINĄ

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące lat życia, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, wysokości bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu przedstawiono w arkuszu „AW CMA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Zmianę wnioskowania opartego na różnicy w kosztach całkowitych z perspektywy płatnika publicznego dla porównania z donepezylem oraz rywastygminą zaobserwowano w przypadku:

- uwzględnienia dawki donepezylu równej 5 mg na dobę – w ramach tego scenariusza analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest droższe od donepezylu z obu perspektyw,
- zmiany preparatu wyznaczającego limit (na preparat w tabletkach) w nowej grupie limitowej, w której współfinansowana jest memantyna – w ramach tego scenariusza analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest droższe z perspektywy płatnika publicznego zarówno w odniesieniu do donepezylu jak i w odniesieniu do rywastygminy oraz droższe od donepezylu z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- uwzględnienia w obliczeniach wszystkich prezentacji Memabix® lub wyłączenie tabletek – w ramach tego scenariusza stosowanie memantyny okazało się droższe od donepezylu z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Zmiana pozostałych parametrów oraz przyjęcie innych alternatywnych założeń nie wpłynęło na wnioskowanie z analizy podstawowej.

4.4. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach analizy wykazano, że współfinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix® (memantyna) stosowanego w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanego o jakość, ale również z wyższym kosztem całkowitym zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do placebo.

Określone w ramach analizy inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii z placebo są niższe od aktualnie obowiązującego progu w Polsce (111 381 PLN/QALY), co świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą również, że stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu refundacji wiąże się z takim samym efektem klinicznym jak stosowanie aktualnie refundowanych inhibitorów acetylocholino esterazy oraz niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania donepezylu oraz rywastygminy, w horyzoncie trwania badań klinicznych.

W ramach analizy wrażliwości stwierdzono wysoką stabilność wnioskowania. Dla porównania wnioskowanej technologii z placebo zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej jedynie w przypadku zmiany tylko 1 z 24 testowanych parametrów oraz realizacji 2 z 22 testowanych skrajnych scenariuszy analizy wielokierunkowej.

Dla porównania wnioskowanej technologii z inhibitorami acetylocholinoesterazy zmianę zaobserwowano w przypadku realizacji 6 z 17 scenariuszy analizy wrażliwości.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do ograniczeń niniejszej analizy zaliczono:

- nie udało się odnaleźć badań klinicznych dla memantyny w postaci roztworu doustnego, odnaleziono wyłącznie badania dla memantyny w postaci tabletek powlekanych i ich wyniki zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy; co ważne, wykazano biorównoważność tabletek powlekanych i roztworu doustnego (por. analiza kliniczna dla produktu Memabix® [9]),
- z uwagi na brak polskich danych epidemiologicznych dla analizowanej populacji, w analizie uwzględniono dane brytyjskie [23],
- model uwzględnia tylko dwa wymiary: poznawczy oraz funkcjonalny; nie uwzględniono symptomów behawioralnych oraz psychologicznych, w związku z czym kliniczny efekt ich leczenia oraz ich wpływ na jakość życia nie zostały odzwierciedlone w modelu [23],
- efektywność leczenia bazuje głównie na przewidywanych opóźnieniach czasu do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową; mimo to istnieją dowody, że ten aspekt powoduje kluczowe zmiany w kosztach oraz wpływa na użyteczność,
- czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową określono głównie na podstawie stosunkowo odległych danych (lata 1988-99), uwzględniających małą liczbę pacjentów (n=92) oraz dotyczących wybranego obszaru Wielkiej Brytanii (Oxfordshire) [23],
- dostępne są ograniczone dane dotyczące kosztów opieki nad pacjentem wymagającym opieki całodobowej, przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych (koszt został oszacowany na



podstawie opinii jednego eksperta klinicznego i może on nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji w całym kraju); co więcej, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów mogą być niedoszacowane, gdyż nie uwzględniają np. kosztów hospitalizacji w przypadku pojawienia się chorób współistniejących czy zaostrzeń analizowanego schorzenia; powyższe ograniczenia wynikają z braku wiarygodnych informacji na temat kosztów jaki generują pacjenci z analizowanej populacji w Polsce w związku z czym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty dotyczące warunków brytyjskich przedstawione w raporcie [23],

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

Wszystkie ograniczenia omówiono dodatkowo w rozdziałach 3.5., 3.6., 3.7.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy prognozie wynoszącej $p=0,05$). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [26], portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [56]) zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne, publikacje pełnotekstowe jak i oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne nie zawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [56] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).



Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

W raporcie [23] przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących choroby Alzheimera, który był aktualizacją przeglądu z 2004 r. [63]. Przegląd przeprowadzono w listopadzie 2009 r. W związku z powyższym przeglądzie uwzględniono analizy opublikowane od 2009 r.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 39. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 08.07.2014).

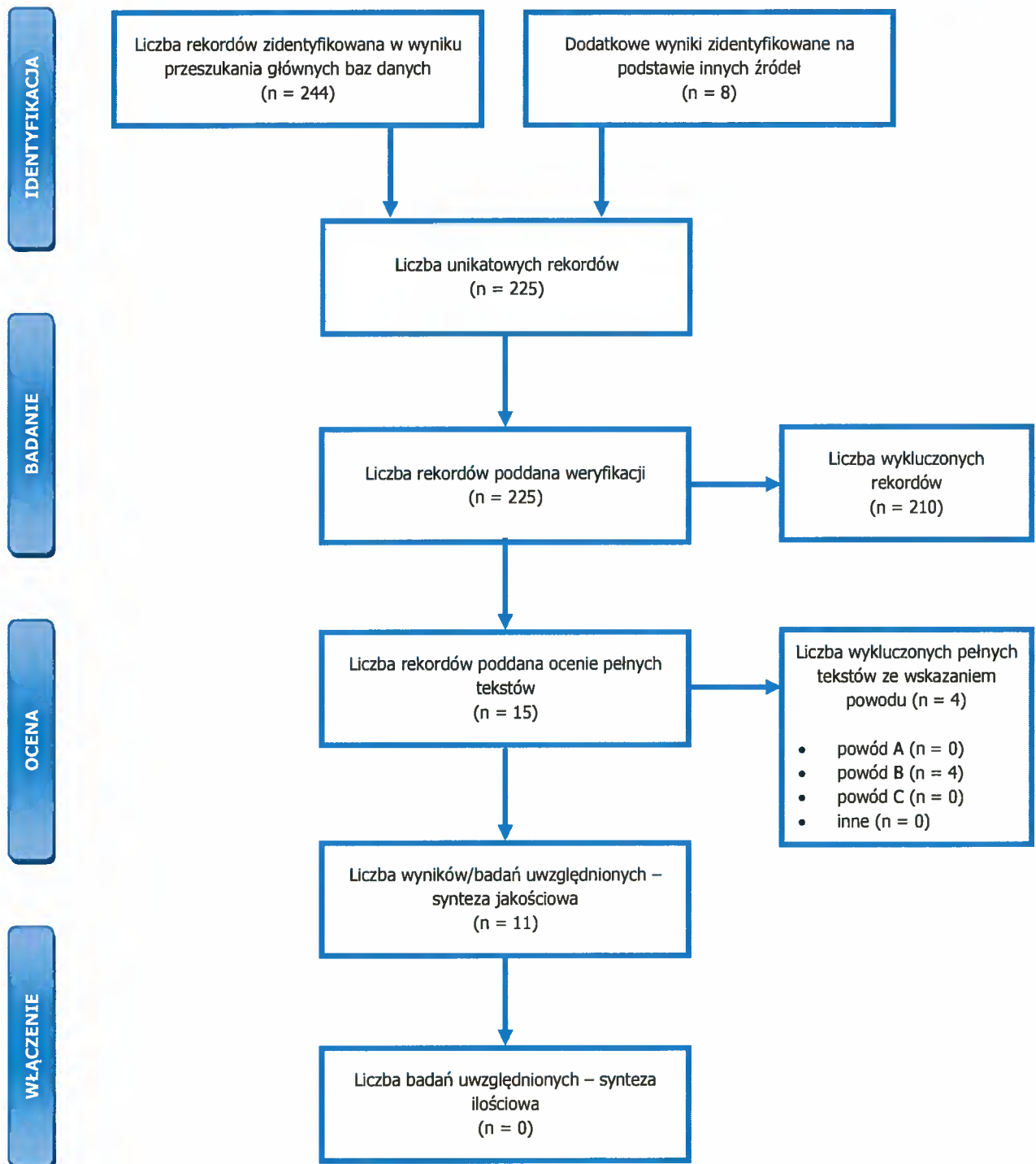
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)§
#1	Interwencja <i>memabix OR memantini OR namenda OR ebixa OR axura OR akabinal OR ebix OR ebixa OR maruxa OR nemdatine OR memantine</i>	71	3 708	6 898
#2	Populacja <i>'Alzheimer Disease' OR 'Disease Alzheimer' OR 'Dementia, Alzheimer Type' OR 'Alzheimer Type Dementia' OR 'Alzheimer dementia' OR 'Alzheimer Disease, Late Onset' OR 'Late Onset Alzheimer Disease' OR 'Focal Onset Alzheimer 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, Presenile' OR 'Dementia, Presenile Alzheimer' OR 'Dementia, Presenile' OR 'Dementias, Presenile' OR 'Presenile Dementia' OR 'Presenile Dementias' OR 'Acute Confusional Senile sclerosis, diffuse' OR 'diffuse cortical sclerosis'</i>	71	77 514	117 816

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (mementyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	CRD	Wynik zapytania – liczba rekordów	
			MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#3	Punkty końcowe / typ badania (<i>cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR hta OR (health technology assessment)</i>)	33 483	327 690	314 761
#3	#1 AND #2 AND #3	71	89	326
#4	#3 z limitem: data publikacji od 2009 r.	46	42	156
Suma rekordów		46 + 42 + 156 = 244		
Liczba unikatowych rekordów:		46 + 15 + 156 = 217		
Dodatkowe źródła informacji*:		8		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		46 + 15 + 156 + 8 = 225		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		46 + 15 + 156 + 8 = 225		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		2 + 5 + 7 + 1 = 15		
sumarycznie:		0 + 0 + 4 + 0 = 4		
• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0		
• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		4		
• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0		
• inne:		0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 + 5 + 3 + 1 = 11		

\$ z opcją: *Also search as free text (ang.)*; * na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy www.hta.ac.uk (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich



W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 225 unikatowych rekordów, z czego 8 zostało zidentyfikowanych w ramach manualnego przeszukania zasobów innych niż bazy MEDLINE, EMBASE i CRD. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 15 rekordów, z czego 4 zostały wykluczone z powodu odrębnego typu badania (przeglądy systematyczne nie wnoszące dodatkowej informacji, w tym jeden dostępny jedynie w postaci abstraktu).

W analizie konwergencji uwzględniono 10 publikacji zawierających wyniki 11 badań zidentyfikowanych po 2009 roku oraz jedną publikację zawierającą wyniki 2 badań opublikowaną przed 2009 rokiem [63]. Charakterystykę badań przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo zidentyfikowano dwa przeglądy analiz ekonomicznych opublikowanych do 2009 r., których wyniki również przedstawiono w poniższej tabeli (przeglądy przeprowadzone w ramach analiz [23], [63]).

Badanie [23] szczegółowo opisano w dalszej części rozdziału (model uwzględniony w tym badaniu został zaadaptowany do warunków polskich w ramach niniejszej analizy).

Tabela 40. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych badań ekonomicznych – metodologia i wyniki badań połączona z oceną konwergencji z niniejszą analizą.

Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
NICE, 2012 [23], [57] – model wykonany przez Podmiot odpowiedzialny	<p>Konflikt interesów: opracowanie dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: koszty 3,5%</p> <p>Interwencje: memantyna, najlepsza opieka wspomagająca (brak farmakoterapii)</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Model: Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon</p> <p>Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 6 miesięcy Perspektywa: płatnik publiczny, społeczna Punkty końcowe efektywności: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,031 Różnica w kosztach: -1 711 GBP ICUR: dominacja memantyny</p>	<p>Memantyna dominuje nad brakiem leczenia farmakologicznego w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkové koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
NICE, 2012 [23],	<p>Kraj: Wielka Brytania</p>	<p>Memantyna vs placebo:</p>	<p>Brak kosztowej użyteczności</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu</p>

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
<p>[57] – raport agencji oceny technologii medycznych</p>	<p>Horyzont: 20 lat Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5% Interwencje: memantyna, najlepsza opieka wspomagająca (brak farmakoterapii), dodatkowo w raporcie uwzględnione: donepezyl, rywastygmina, galantamina Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimer (memantyna) oraz pacjenci z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby Alzheimer (inhibitory cholinesterazy) Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 6 miesięcy Perspektywa: płatnik publiczny Punkty końcowe efektywności: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,013 Różnica w kosztach: 405 GBP ICUR: 32 100 GBP</p>	<p>memantyny w odniesieniu do placebo</p>	<p>w odniesieniu do efektywności klinicznej oraz kosztów; różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR – kosztowa-użyteczność w niniejszej analizie</p>
<p>Hoogveldt 2011 [58]</p>	<p>Kraj: Holandia Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: efekty 1,5%, koszty 4% Interwencje: memantyna, standardowa opieka (brak farmakoterapii) Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimer Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: umiarkowany - niezależny, umiarkowany – zależny, ciężki – niezależny, ciężki – zależny, zgon; cykl: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: LASER-AD UK Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 12 miesięcy Perspektywa: społeczna Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,058 Różnica w kosztach: -3 830 EUR ICUR: dominacja memantyny</p>	<p>Memantyna dominuje nad brakiem leczenia farmakologicznego w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimer</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkowe koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
<p>Hyde 2013 [59]</p>	<p>Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 20 lat Dyskontowanie: Interwencje: memantyna, BSC (brak farmakoterapii) Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimer Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon; cykl: 1 miesiąc</p>	<p>PSA: prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności memantyny wyniosło 38%</p>	<p>Analiza była aktualizacją modelu przedstawionego przez NICE [57]</p>	<p>Brak możliwości porównania wnioskowania – brak wyników analizy podstawowej</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich



Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
Hartz 2012 [60]	<p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Punkty końcowe: QALY</p> <p>Kraj: Niemcy Horyzont: 10 lat</p> <p>Dyskontowanie: koszty i efekty 3%</p> <p>Interwencje: donepezyl, memantyna</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub umiarkowanie ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model: DSA (symulacja zdarzeń dyskretnych)</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Porównanie donepezyl vs memantyna:</p> <p>Różnica w QALY: 0,01</p> <p>Różnica w kosztach całkowitych: -1 960 EUR (perspektywa płatnika publicznego), -2 285 EUR (perspektywa społeczna)</p>	<p>Donepezyl okazał się opcją dominującą w porównaniu z memantyną w 70% przypadkach oraz kosztowo-użyteczną w 95% przypadkach.</p>	<p>Różnice w podejściu analitycznym; w ramach niniejszej analizy wykazano brak różnic w efektywności klinicznej donepezylu oraz rywastygminy</p>
Rive 2011 [61]	<p>Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat</p> <p>Dyskontowanie: koszty i efekty 3%</p> <p>Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon; długość cyklu: 1 miesiąc</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Źródło danych klinicznych: LASER-AD UK Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,03</p> <p>Różnica w kosztach: -3 739 EUR</p> <p>ICUR: dominacja memantyny</p>	<p>Memantyna okazała się opcją dominującą w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego w 98,8% przypadków.</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkowe koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
Rive 2010 [66]	<p>Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 5 lat</p> <p>Stopa dyskontowa: 3,5% (efekty i koszty)</p> <p>Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa z 3 stanami: przed opieką całodobową, opieka całodobowa, zgon</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,031</p> <p>Różnica w kosztach: -1 711 GBP</p> <p>ICUR: dominacja memantyny</p>	-	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkowe koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
Lachaine 2011 [67]	<p>Kraj: Kanada Horyzont: 7 lat</p>	<p>Różnica w QALY: 0,26</p> <p>Różnica w kosztach: -21 391</p>	-	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności</p>

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
	<p>Stopa dyskontowa: 5% (efekty i koszty)</p> <p>Interwencje: memantyna+inhibitor cholinoesterazy, inhibitor cholinoesterazy</p> <p>Populacja: pacjenci z chorobą Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa z 3 stanami: nie wymagający opieki całodobowej, wymagający opieki całodobowej, zgon</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna</p> <p>Punkty końcowe: QALY</p>	<p>CAN (perspektywa społeczna), 30 512 CAN (perspektywa płatnika publicznego)</p> <p>ICUR: dominacja memantyny+inhibitor cholinoesterazy</p>		<p>klinicznej oraz kosztów z perspektywy płatnika publicznego (terapia skojarzona uwzględniona w ramach analizy wrażliwości niniejszego opracowania)</p>
<p>Pfeil 2012 [122], [123]</p>	<p>Kraj: Szwajcaria</p> <p>Horyzont: 5 lat</p> <p>Interwencje: memantyna + inhibitor cholinoesterazy vs inhibitor cholinoesterazy</p> <p>Populacja: pacjenci z demencją typu Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa ze stanami określającymi miejsce pobytu: dom, zakład opieki, zgon (na podstawie [67]); długość cyklu: 1 rok</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna</p> <p>Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Lata życia (LY) dla obu interwencji: 3,33</p> <p>Różnica w czasie pobytu w domu: 0,45 lat</p> <p>Różnica w QALY: 0,12</p> <p>Różnica w kosztach: -27 656 CHF</p> <p>ICUR publiczny, -4 780 CHF (społeczna)</p>	<p>Terapia skojarzona memantyną oraz inhibitorem cholinoesterazy dominuje monoterapię inhibitorem cholinoesterazy w przypadku pacjentów z demencją typu Alzheimera</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkowe koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
<p>Touchon 2013 [124]</p>	<p>Kraj: Francja</p> <p>Interwencje: memantyna + inhibitor cholinoesterazy vs inhibitor cholinoesterazy</p> <p>Populacja: pacjenci z chorobą Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa ze stanami: brak opieki całodobowej, opieka całodobowa, zgon</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna</p> <p>Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w czasie do objęcia opieką całodobową: 0,98 lat</p> <p>Różnica w QALY: 0,25</p> <p>Różnica w kosztach: -8 341 €</p> <p>ICUR publiczny, -3 318 € (społeczna)</p>	<p>Terapia skojarzona memantyną oraz inhibitorem cholinoesterazy dominuje monoterapię inhibitorem cholinoesterazy w przypadku pacjentów z chorobą Alzheimera</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkowe koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
<p>Loveman 2006 [63] – raport agencji oceny technologii medycznych</p>	<p>Konflikt interesów: ocena technologii medycznej w oparciu o model dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Horyzont: 2 lata</p> <p>Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa, długość cyklu: 6 miesięcy</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie LASER-AD UK</p>	<p>ICUR: 37 000 GBP (próg 30 000 GBP)</p>	<p>Analiza bazuje na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę, przy zmianie parametrów wejściowych</p>	<p>Różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR (wykazana w ramach niniejszej analizy kosztowa użyteczność)</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich



Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
Loveman 2006 [63] - model wykonany przez Podmiot odpowiedzialny	<p>Perspektywa: płatnik publiczny Punkty końcowe: QALY</p> <p>Konflikt interesów: ocena technologii medycznej w oparciu o model dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 2 lata</p> <p>Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA Model Markowa, długość cyklu: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: badanie LASER-AD UK</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,04 Różnica w koszcie całkowitym: -1 960 GBP ICUR: dominacja memantyny</p>	<p>Analiza na podstawie modelu opisanego w [65] z niewielkimi zmianami</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkové koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
Wyniki przeglądu przedstawionego w [63]				
Jones 2004 [65]	<p>Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 2 lata</p> <p>Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA Model Markowa z 13 stanami określającymi nasilenie choroby (stopień 1, 2, 3), stopień zależności (zależny, niezależny) oraz miejsce pobytu (instytucja, społeczeństwo) + zgon; długość cyklu: 6 miesięcy</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,04 Różnica w kosztach: -1 963 GBP ICUR: dominacja memantyny</p>	-	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkové koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
Francois 2004 [68]	<p>Kraj: Finlandia Horyzont: 5 lat</p> <p>Stopa dyskontowa: 5% (koszty)</p> <p>Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: ocena efektów leczenia i zużycia zasobów Model Markowa ze stanami określającymi funkcje poznawcze, miejsce pobytu, zależność fizyczną (12 stanów); długość cyklu: 6 miesięcy</p>	<p>Różnica w czasie w stanie niewymagającym opieki całodobowej: 4,08 miesięcy Różnica w czasie przebywania w domu: 0,96 miesięcy Różnica w kosztach: -1 687 €</p>	<p>Brak analizy kosztów użyteczności oraz wpływu na przeżycie całkowite.</p>	<p>Różnice w podejściu analitycznym – brak możliwości porównania wyników</p>

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
Guiihaume 2003 [135]	<p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Kraj: Finlandia Horyzont: 5 lat</p> <p>Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA Model Markowa</p> <p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Punkty końcowe: czas w stanie niezależnym, czas do instytucjonalizacji</p>	<p>Wydłużenie czasu w stanie niezależnym w przypadku pacjentów leczonych memantyną o: 15% w porównaniu z donepezylem oraz 26% w porównaniu z brakiem leczenia; czas do instytucjonalizacji był dłuższy odpowiednio o: 9% oraz 12%</p> <p>Różnica w kosztach całkowitych: -3 319 € (w porównaniu z donepezylem) oraz 5 135 € (w porównaniu z brakiem leczenia)</p>	<p>Brak oceny lat życia skorygowanych o jakość</p>	<p>Brak różnic we wnioskowaniu odnośnie czasu w stanie niewymagającym opieki całodobowej (porównanie z brakiem leczenia); różnice we wnioskach odnośnie kosztów</p>
Launois 2003 [136]	<p>Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat</p> <p>Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii oraz memantyna vs donepezyl w staniu umiarkowanym i brak farmakoterapii w stanie ciężkim</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA Model Markowa</p> <p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Punkty końcowe: czas w stanie niezależnym, czas do instytucjonalizacji</p>	<p>Wydłużenie czasu w stanie niezależnym w przypadku pacjentów leczonych memantyną o: 12% w porównaniu z donepezylem oraz 24% w porównaniu z brakiem leczenia; czas do instytucjonalizacji był dłuższy odpowiednio o: 7% oraz 11%</p> <p>Różnica w kosztach całkowitych: -5 979 € (w porównaniu z donepezylem) oraz 12 364 € (w porównaniu z brakiem leczenia)</p>	<p>Brak oceny lat życia skorygowanych o jakość</p>	<p>Brak różnic we wnioskowaniu odnośnie czasu w stanie niewymagającym opieki całodobowej (porównanie z brakiem leczenia); różnice we wnioskach odnośnie kosztów</p>
Antonanzas 2003, cytowane za [63]	<p>Kraj: Hiszpania Horyzont: 5 lat</p> <p>Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Perspektywa: społeczna</p>	<p>Wydłużenie czasu w stanie niezależnym, niższy koszt</p>	<p>Brak oceny lat życia skorygowanych o jakość</p>	<p>Brak różnic we wnioskowaniu odnośnie czasu w stanie niewymagającym opieki całodobowej (porównanie z brakiem leczenia); różnice we wnioskach odnośnie kosztów</p>
Wyniki przeglądu przedstawionego w [23]				
Gagnon 2007 [62]	<p>Kraj: Kanada Horyzont: 2 lata</p>	<p>Różnica w QALY: 0,031</p> <p>Różnica w kosztach: -1 276 CAD</p>	-	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (mementyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich



Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
	<p>Dyskontowanie: koszty 5%</p> <p>Interwencje: mementyna, brak leczenia farmakologicznego</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa ze stanami: umiarkowany - niezależny, umiarkowany - zależny, ciężki - niezależny, ciężki - zależny, zgon; długość cyklu: 6 miesięcy</p> <p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Punkty końcowe: QALY</p>	<p>ICUR: dominacja mementyny</p>		<p>klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkové koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
Jonsson 2005 [64]	<p>Kraj: Szwecja</p> <p>Horyzont: 5 lat</p> <p>Dyskontowanie:</p> <p>Interwencje: mementyna, brak leczenia farmakologicznego</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: CUA</p> <p>Model Markowa z 13 stanami określającymi nasilenie choroby (stopień 1, 2, 3), stopień zależności (zależny, niezależny) oraz miejsce pobytu (instytucja, społeczeństwo) + zgon; długość cyklu: 6 miesięcy</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w QALY: 0,148</p> <p>Różnica w kosztach: -100 528 SEK</p> <p>ICUR: dominacja mementyny</p>	-	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkové koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
Antonanzas 2006 [69]	<p>Kraj: Hiszpania</p> <p>Horyzont: 2 lat</p> <p>Interwencje: mementyna, brak leczenia farmakologicznego</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: ocena kosztów i efektów leczenia w postaci czasu w stanie niezależnym</p> <p>Model Markowa ze stanami określającymi stopień zależności, stopień zaawansowania choroby (6 stanów), zgon; długość cyklu: 6 miesięcy</p> <p>Perspektywa: społeczna</p>	<p>Różnica w czasie w stanie niezależnym: 2,42 miesiąca</p> <p>Różnica w kosztach: -667 €</p>	<p>Brak analizy kosztów użyteczności oraz wpływu leczenia na przeżycie całkowite.</p>	<p>Różnice w podejściu analitycznym – brak możliwości porównania wyników</p>
Guilhaume 2005 [137]	<p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Horyzont: 2 lata</p> <p>Interwencje: mementyna, brak leczenia farmakologicznego</p>	<p>Model vs LASER-AD, ocena po 18 miesiącach:</p> <p>Postać ciężka: 84,5% vs 83,8%</p>	<p>Analiza wykazała podobieństwo pomiędzy wynikami modelowania a</p>	<p>Nienożliwe porównanie - inny cel badania</p>

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Nazwa	Metodologia	Wyniki *	Komentarz	Porównanie z niniejszą analizą
	<p>Populacja: pacjenci z chorobą Alzheimera, wartość MMSE poniżej 14</p> <p>Technika analityczna: walidacja modelu – porównanie wyników modelu (uzyskanych poprzez ekstrapolację) z aktualnymi wynikami z badania klinicznego LASER-AD</p> <p>Model Markowa</p>	<p>Stan zależny: 87,8% vs 90,3%</p> <p>Opieka całodobowa (instytucjonalizacja): 71,53% vs 73,3%</p> <p>Zgon: 40,6% vs 31,6%</p>	<p>rzeczywistymi wynikami z badania klinicznego</p>	
Toumi 2009 [138]	<p>Kraj: Norwegia</p> <p>Horyzont: 5 lat</p> <p>Stopa dyskontowa: 3% dla kosztów i efektów</p> <p>Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera</p> <p>Technika analityczna: analiza kosztów-użyteczności</p> <p>Model Markowa z 3 stanami</p> <p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Punkty końcowe: QALY</p>	<p>Różnica w czasie do wystąpienia konieczności opieki całodobowej: 21 dni</p> <p>Różnica w QALY: 0,02</p> <p>Różnica w kosztach: -900 €</p>	<p>Dominiacja leczenia memantyną w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego</p>	<p>Brak różnicy we wnioskowaniu w odniesieniu do efektywności klinicznej; różnice we wnioskowaniu dotyczącym kosztów (dodatkové koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR</p>
Weycker 2007 [139]	<p>Kraj: USA</p> <p>Horyzont: do zgonu</p> <p>Stopa dyskontowa: 3% dla kosztów i efektów</p> <p>Interwencje: memantyna+donepezyl, donepezyl</p> <p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera (MMSE 5-14)</p> <p>Technika analityczna: mikrosymulacja</p> <p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Punkt końcowy: progresja na podstawie wartości SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>)</p>	<p>Różnica w efektach (wartość SIB): 3,3 w ciągu roku terapii</p> <p>Różnica w kosztach: -1 493 USD (w horyzoncie dożywności)</p> <p>Miesiące w społeczeństwie: 0,05 (w ciągu 12 miesięcy)</p> <p>Miesiące w instytucji: -0,05 (w ciągu 12 miesięcy)</p>	<p>Brak oceny lat życia skorygowanych o jakość</p>	<p>Inne pierwszorzędowe punkty końcowe</p>

Zidentyfikowano łącznie 24 badania, z czego 5 w ramach przeglądu [63], 6 w ramach przeglądu [23] oraz 13 badań w ramach aktualizacji przeglądu [23] przeprowadzonego w niniejszym opracowaniu. Spośród wszystkich odnalezionych badań 19 dotyczyło porównania memantyny z placebo (brakiem leczenia farmakologicznego), natomiast jedno dotyczyło porównania memantyny z donepezylem [60] i cztery memantyny+inhibitor cholinesterazy vs inhibitor cholinesterazy [67], [122]-[123], [124], [139].

W 9 badaniach wykazano dominację memantyny nad brakiem leczenia farmakologicznego (placebo) na podstawie wyników przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności [23][57] (model dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny), [58], [61], [62], [63] (model dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny), [64], [65], [66], [138]; w czterech badaniach wykazano dominację memantyny nad brakiem leczenia farmakologicznego (placebo) przy uwzględnieniu innych niż QALY efektów zdrowotnych [68], [69], [135], [136]. W badaniu [137] nie oceniono kosztowej użyteczności memantyny, a jedynie porównano wyniki modelowania z wynikami badania klinicznego.

Dwie ww. analizy dotyczyły zestawienia kosztów-konsekwencji z czasem spędzonym w stanie niewymagającym opieki całodobowej (ciągłej lub tymczasowej) jako miarą efektów zdrowotnych. Powyższe badania wskazały na niższe koszty stosowania memantyny w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego oraz dodatkowe efekty zdrowotne wynikające z zastosowania memantyny (przedłużenie czasu spędzonego w stanie niewymagającym opieki całodobowej) [68], [69].

W analizach [135], [136] uwzględniono punkt końcowy w postaci wydłużenia czasu w stanie niezależnym oraz wydłużenia czasu do instytucjonalizacji.

Tylko w badaniu [23] oraz [63] (modele agencji oceny technologii medycznych) wykazano, że leczenie memantyną nie jest kosztowo-efektywne, natomiast w badaniu [59] przedstawiono jedynie wyniki analizy probabilistycznej świadczące o 38% prawdopodobieństwie kosztowej-efektywności memantyny.

W przypadku wszystkich analiz porównujących terapię skojarzoną memantyna+inhibitor cholinioesterazy oraz monoterapię inhibitorem cholinioesterazy wykazano dominację terapii skojarzonej [67], [122]-[123], [124], przy czym w badaniu [139] uwzględniono inne niż QALY efekty zdrowotne w postaci wartości SIB (ang. *Severe Impairment Battery*).

W ramach przeglądu zidentyfikowano jedno badanie porównujące stosowanie memantyny oraz donepezylu wśród pacjentów z chorobą Alzheimera, w którym wykazano dominację donepezylu nad memantyną [60].

W wyniku przeprowadzonej analizy konwergencji wykazano zadawalającą zbieżność wyników niniejszej analizy z analogicznymi ocenami ekonomicznymi w zakresie wyników dotyczących efektywności klinicznej. Zidentyfikowano natomiast rozbieżności w wnioskowaniu dotyczącym różnicy w kosztach całkowitych. W większości zidentyfikowanych analiz wykazano niższe koszty całkowite związane z zastosowaniem memantyny w miejsce placebo, natomiast wyniki niniejszej analizy

wskazują na wyższe koszty całkowite. Powyższe wynika najprawdopodobniej z braku możliwości precyzyjnego oszacowania kosztów opieki nad pacjentem z chorobą Alzheimera w postaci umiarkowanej lub ciężkiej w Polsce. W związku z powyższym w ramach wariantu analizy wrażliwości przedstawiono wyniki niniejszej analizy przy uwzględnieniu kosztów opieki oszacowanych w warunkach brytyjskich, określone na podstawie [23] i uzyskano oszczędności po stronie memantyny (por. rozdział 4.3.1.3.). Powyższe świadczy o poprawności przeprowadzonego w niniejszej analizie modelowania.

W poniższej tabeli przedstawiono analizę konwergencji wyników niniejszego raportu z wynikami przedstawionymi w raporcie NICE [23]. Uwzględniono koszty z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Tabela 41. Analiza konwergencji wyników niniejszego raportu z wynikami przedstawionymi w raporcie NICE [23].

Parametr	Analiza [23]	Niniejsza analiza	Niniejsza analiza z założeniami jak w [23]^ ^
Kraj	Wielka Brytania	Polska	Polska
Waluta	GBP	PLN	PLN
Stopa dyskontowa dla kosztów	3,5%	5,0%	3,5%
Stopa dyskontowa dla efektów	3,5%	3,5%	3,5%
Wiek pacjentów	Trzy grupy wiekowe, średni ważony wiek: 78 lat	78,57 lat	78 lat
Perspektywa ekonomiczna	Płatnika publicznego	Płatnika publicznego / Płatnika za świadczenia medyczne	Płatnika publicznego / Płatnika za świadczenia medyczne
Komparator	Placebo		
Wpływ na przeżycie całkowite	Nie	Nie	Nie
Źródło danych na temat jakości życia	[4]		
Miesięczny dodatkowy koszt wynikający ze stosowania memantyny (koszt memantyny + koszt dodatkowej wizyty)	101 GBP (502,05 PLN)	37,54 PLN	37,54 PLN
Koszt opieki – stan BOC (miesięczny)	Zależny od czasu do progresji	Staly równy 10,43 PLN + jednorazowy koszt 1 366,17 PLN^	Staly równy 10,43 PLN + jednorazowy koszt 1 366,17 PLN^
Koszt opieki – stan OC (miesięczny)	Staly równy 14 619 PLN	Staly równy 1 234,79 PLN	Staly równy 1 234,79 PLN
QALY, różnica	0,013	0,014	0,013
Koszty inkrementalny	405 GBP (2 013 PLN)	19,76 PLN	19,00 PLN
ICUR	32 100 GBP (159 563 PLN)	1 411 PLN	1 461 PLN
Wnioski	Brak kosztowej-efektywności	Kosztowa-użyteczność	Kosztowa-użyteczność

^ koszt jednorazowy ponoszony jest w przypadku wszystkich pacjentów (zarówno w stanie BOC jak i OC); ^^ modyfikowano wyłącznie wiek pacjenta oraz stopę dyskontową, pozostałe parametry bez zmian.

Obserwowane różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych technologii pomiędzy wynikami modelu [23] a wynikami niniejszej analizy wynikają z uwzględnienia średniego wieku pacjentów z badania [18] (78,57 lat) przy braku obserwacji trzech różnych kohort różniących się wiekiem (co daje średni ważony wiek równy 78 lat).

Powyższe świadczy o bardzo dużym wpływie wieku na wyniki analizy. Dodatkowo brak jest dokładnych informacji odnośnie parametrów wykorzystanych algorytmów (w raporcie [23] przedstawiono zaokrąglone wartości wszystkich parametrów) oraz brak jest dostępu do danych źródłowych badania klinicznego, którymi dysponowali autorzy raportu [23]. Co więcej, raport [23] dotyczył nie tylko oceny efektywności memantyny, ale również donepezylu, rywastygminy oraz galantaminy, w związku z czym niektóre uwzględnione wartości parametrów czy przyjętych założeń dotyczyły wszystkich substancji czynnych (m.in. odsetek pacjentów przerywających leczenie), natomiast w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki badań charakterystyczne dla memantyny.

W modelu [23] uwzględniono znacznie wyższe koszty opieki, ponad sześciokrotnie wyższy koszt memantyny oraz inną wartość ryzyka dyskontynuacji (por. akapit powyżej) wpływającego na koszty, co spowodowało różnice we wnioskach w odniesieniu do niniejszej analizy.

Uwzględniając dane kosztowe z modelu NICE i uwzględniając średni wiek pacjenta na poziomie 78 lat w ramach niniejszej analizy można uzyskać wyniki analogiczne do przedstawionych w raporcie NICE, tj. takie same efekty zdrowotne (różnica w QALY równa 0,013) oraz koszt inkrementalny równy 266 GBP. Uwzględniając dodatkowo takie same ryzyko zaprzestania leczenia (około 4% miesięcznie – 21% w horyzoncie badań klinicznych) można uzyskać wyniki na poziomie praktycznie identycznym z wynikami prezentowanymi w raporcie NICE (koszt inkrementalny równy 406 GBP vs. 405 GBP modelu referencyjnego).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano innych, niż badania kliniczne i opinie ekspertów klinicznych, źródeł informacji mogących posłużyć do walidacji niniejszego opracowania. Wskazane źródła zostały wykorzystane w niniejszym opracowaniu i szczegółowo opisane w rozdziałach: 2., 3. i 12.1. niniejszego opracowania.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Memabix® (roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera, przy wpisaniu ocenianego produktu do nowej grupy limitowej Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lista A 1).

Oceniono adekwatność proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

Z uwagi na brak badań odnoszących się do warunków polskich, w ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model opisany w raporcie przygotowanym na potrzeby NICE [23] po odpowiednim dostosowaniu do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych oraz epidemiologicznych. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wpływ zastosowanego leczenia memantyną na czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta stałą opieką całodobową. Nie uwzględniono natomiast wpływu zastosowanego leczenia na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji ponieważ brak jest na to jednoznacznych dowodów w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych. Jednak z uwagi na obecność badań o niższej wiarygodności dowodzących wpływu leczenia memantyną na przeżycie całkowite pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, został on uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń wskazują, że zastosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do placebo niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej. Ustalono także, że w przypadku pojawienia się badań obserwacyjnych lub rejestrów pacjentów z Polski pozwalających określić w pełni wiarygodny zakres kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, wnioskowana technologia może dominować nad placebo (scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający koszty opieki określone w warunkach brytyjskich świadczy o dominacji wnioskowanej technologii nad placebo).

W opracowaniu wykazano, że stosowanie memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu jest tańsze od stosowania donepezylu i rywastygminy z obu uwzględnionych perspektyw ekonomicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333.
- [2] Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:136–43.
- [3] 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.
- [4] Jonsson L, Andreasen N, Kilander L, Soininen H, Waldemar G, Nygaard H, et al. Patient and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:49–55.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Memabix.
- [6] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: lipiec 2014).
- [7] Charakterystyka produktu leczniczego Exelon.
- [8] Charakterystyka produktu leczniczego Donecept.
- [9] Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków lipiec 2014 r.
- [10] Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza problemu decyzyjnego. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków lipiec 2014 r.
- [11] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o współfinansowaniu produktu leczniczego Memabix® (memantina, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków lipiec 2014 r.
- [12] Stuart A, Ord JK. *Kendall's Advanced Theory of Statistics* (6th edition). London: Edward Arnold 1994.
- [13] Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association*, 1927 22: 209–212.
- [14] Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, et al. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 9 (2013) 733–740.
- [15] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [16] Baza leków portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatni dostęp: lipiec 2014 r.).
- [17] Hoyle M, Anderson R. Whose costs and benefits? Why economic evaluations should simulate both prevalent and all future incident patient cohorts. *Med Decis Making* 2010; 30:426-37.
- [18] Wolstenholme J, Fenn P, Gray A, Keene J, Jacoby R, Hope T. Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia. *Br J Psychiatry* 2002;181:36–42.
- [19] Livingston G, Katona C, Roch B, Guillaume C, Rive B. A dependency model for patients with Alzheimer's disease: its validation and relationship to the costs of care – the LASER-AD study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1007–16.
- [20] Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 June ; 80(6): 600–607.

- [21] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 15 listopada 2013 roku w sprawie obowiązującej wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=779>.
- [22] Załącznik nr 1 Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. M.P. 2013 poz. 880
- [23] Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2012; Vol. 16: No. 21.
- [24] Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D, Ferris S. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:446–53.
- [25] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- [26] Cost Effectiveness Analysis Registry, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
- [27] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [28] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
- [29] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
- [30] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.S6).
- [31] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [32] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [33] Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [34] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26.03.2014: Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r. www.nfz.gov.pl.
- [35] Livingston G, Katona C, Francois C, Guillaume C, Cochran J, Sapin C. Characteristics and health status change over 6 months in people with moderately severe to severe Alzheimer's disease in the UK. *Int Psychogeriatr* 2006;18:527–38.
- [36] Wang T, Huang Q, Reiman EM, et al. 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).
- [37] Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903.
- [38] Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903. – załącznik.
- [39] Peskind E.R. Potkin S.G. Pomara N. Ott B.R. Graham S.M. Olin J.T. McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: A 24-week randomized, controlled trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry* (2006) 14:8 (704-715).

- [40] 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 Jan-Mar;21(1):60-4.
- [41] 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 Feb;13(1):97-107.
- [42] 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 Jul;11(4):471-9. (Corrected and republished in *J Alzheimers Dis*. 2008 Feb;13(1):97-107..
- [43] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. 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.
- [44] Kiejna A, Frydecka D, Biecek P, i wsp. Epidemiologia zaburzeń otępiennych w Polsce – przegląd badań. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*. 2011; 676-681. <http://www.czytelniamedyczna.pl/3750,epidemiologia-zaburzen-otepiennych-w-polsce-przeglad-badan.html#> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
- [45] 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.
- [46] Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30.VI.2013. http://www.stat.gov.pl/gus/S840_13647_PLK_HTML.htm..
- [47] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [48] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [49] Miller EA, Schneider LS, Zbrozek A, Rosenheck RA. Sociodemographic and Clinical Correlates of Utility Scores in Alzheimer's Disease. *Value Health* 2008;11:1120–30.
- [50] Weycker D, Taneja C, Edelsberg J, Erder MH, Schmitt FA, Setyawan J, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1187–97.
- [51] Naglie G, Tomlinson G, Tansey C, Irvine J, Ritvo P, Black SE, et al. Utility-based quality of life measures in Alzheimer's disease. *Qual Life Res* 2006;15:631–43.
- [52] Ekman M, Berg J, Wimo A, Jonsson L, McBurney C. Health utilities in mild cognitive impairment and dementia: a population study in Sweden. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:649–55.
- [53] Włodarczyk JH, Brodaty H, Hawthorne G, Włodarczyk JH, Brodaty H, Hawthorne G. The relationship between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;39:25–33.
- [54] Andersen CK, Wittrup-Jensen KU, Lolk A, Andersen K, Kragh S, Andersen CK, et al. Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:52.
- [55] Karlawish JH, Zbrozek A, Kinoshian B, Gregory A, Ferguson A, Low DV, et al. Caregivers' assessments of preference-based quality of life in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008;4:203–11.
- [56] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [57] Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Review of NICE technology appraisal guidance 111. March 2011. NICE technology appraisal guidance 217.
- [58] Hoogveldt B, Rive B, Severens J, et al. Cost-effectiveness analysis of memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease in the Netherlands. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011;7 313–317.

- [59] Hyde C, Peters J, Bond M, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age and Ageing* 2013; 42: 14–20.
- [60] Hartz S, Getsios D, Tao S, et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *Hartz et al. BMC Neurology* 2012, 12:2.
- [61] Rive B, Aarsland D, Grishchenko M, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate and severe Alzheimer's disease in Norway. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 573–582.
- [62] Gagnon M, Rive B, Hux M, et al. Cost-Effectiveness of Memantine Compared With Standard Care in Moderate-to-Severe Alzheimer Disease in Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry*, Vol 52, No 8, August 2007.
- [63] Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technology Assessment* 2006; Vol. 10: No. 1.
- [64] Jonsson L. Cost-Effectiveness of Memantine for Moderate to Severe Alzheimer's Disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005; 3:77-86.
- [65] Jones RW, McCrone P, Guillaume C. Cost Effectiveness of Memantine in Alzheimer's Disease. An Analysis Based on a Probabilistic Markov Model from a UK Perspective. *Drugs Aging* 2004; 21 (9): 607-620.
- [66] Rive B, Grishchenko M, Guillaume-Goulant C, et al. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease in the UK. *J Med Econ.* 2010;13(2):371-80. *Dostępny tylko abstrakt.*
- [67] Lachaine J, Beauchemin C, Legault M, et al. Economic Evaluation of the Impact of Memantine on Time to Nursing Home Admission in the Treatment of Alzheimer Disease. *Can J Psychiatry.* 2011;56(10):596-604.
- [68] Francois C, Sintonen H, Sulkava R, et al. Cost Effectiveness of Memantine in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease. A Markov Model in Finland. *Clin Drug Invest* 2004; 24 (7): 373-384.
- [69] Antonanzas F, Rive B, Badenas JM, et al. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ* 2006 · 7:137–144.
- [70] Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer Disease in the US Population. Prevalence Estimates Using the 2000 Census. *Arch Neurol.* 2003;60:1119-1122.
- [71] Knapp M, Prince M, Albanese E, Banerjee S, Dhanasiri S, Fernandez J, et al. *Dementia UK: the full report.* London: Alzheimer's Society; 2007.
- [72] Stosowanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza racjonalizacyjna. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków lipiec 2014 r.
- [73] Tariot PN, Farlow M, 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).
- [74] 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 May;14(5):428-37.
- [75] 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 Jul 11;67(1):57-63.
- [76] 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 Oct-Dec;20(4):255-62.
- [77] 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 Oct-Dec;20(4):263-8.
- [78] 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).

- [79] Homma A, Takeda M, Imai Y, Uda K, Hasegawa K, Kameyama M, et al. 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.
- [80] Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, et al. 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.
- [81] 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 Oct;78(10):1056-63.
- [82] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Na podstawie Dz.U. 2008 nr 164 poz. 1027 z późn. zm.
- [83] Struktura wysokości emerytur i rent wypłacanych przez ZUS po waloryzacji w marcu 2014 r. www.zus.pl (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
- [84] Komunikat DGL z 1 lipca 2013 roku. Kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [85] Rozpowszechnienie zespołów otępiennych w tym choroby Alzheimera w populacji mieszkańców województwa lubelskiego ze szczególnym uwzględnieniem mieszkańców wsi. Zakład Zdrowia Publicznego, Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jerzy Zagórski, Kierownik tematu: dr med. Katarzyna Gustaw, okres realizacji: 2005-2006, http://www.imw.lublin.pl/pdf/raporty/raporty_2006/Raport_Koncowy_2.18.05_Dr_Gustaw.pdf.
- [86] Rymaszewska J, Adamowski T, Pawłowski T, i in. Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych - przegląd ważniejszych badań epidemiologicznych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2005; 14 (3): 195-200.
- [87] Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*, January 2006, 60, 1, 110–118.
- [88] Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, et al. Efficacy and Safety of Donepezil 23 mg versus Donepezil 10 mg for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease: A Subgroup Analysis in Patients Already Taking or Not Taking Concomitant Memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:164–173.
- [89] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., www.nfz.gov.pl.
- [90] Drug in Focus: Capecitabine. GenericsWeb, http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=1120.
- [91] Drug in Focus: Sildenafil. GenericsWeb, http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=1124.
- [92] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] Schneider LS. Discontinuing Donepezil or Starting Memantine for Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 366;10, 2012.
- [94] 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 (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014).
- [95] 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 (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014).
- [96] 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*. 2011;Aug 25(8): 997-1019.
- [97] AHS, Alberta Health Services, Anti-Dementia Drugs (e.g. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine). Alberta Health Services. 2000 (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014).

- [98] Birks J, Harvey RJ. Donepezil is beneficial for people with mild, moderate and severe dementia due to Alzheimer's disease. January 21, 2009, <http://summaries.cochrane.org/CD001190/donepezil-is-beneficial-for-people-with-mild-moderate-and-severe-dementia-due-to-alzheimers-disease> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
- [99] 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.
- [100] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00857233>, lipiec 2014.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B i wsp. Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004; 63: 975-982.
- [108] Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18(2): 81-85.
- [109] Howard R, Phillips P, Gray R. Discontinuing Donepezil or Starting Memantine for Alzheimer's Disease. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1204656#SA1?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed; Author's reply.
- [110] Geschke K, Fellgiebel A, Laux N, et al. Quality of Life in Dementia: Impact of Cognition and Insight on Applicability of the SF-36. *The American Journal of Geriatric Psychiatry;* Jul 2013; 21, 7.
- [111] Shearer J, Green C, Ritchie CW, et al. Health State Values for Use in the Economic Evaluation of Treatments for Alzheimer's Disease. *Drugs Aging* 2012;29(1):31-43.
- [112] Xie F, Oremus M, Gaebel K. Measuring health-related quality-of-life for Alzheimer's disease using the general public. *Qual Life Res* (2012) 21:593-601.
- [113] Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value in Health* Volume 11, Number 7, 2008.
- [114] Neumann PJ, Kuntz KM, Leon J, et al. Health utilities In Alzheimer's disease: a cross-sectional study of patients and caregivers. *Med Care* 1999; 37 (1): 27-32.
- [115] Mesterton J, Wimo A, By A, et al. Cross sectional observational study on the societal costs of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7 (4): 358-67.
- [116] López-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, et al. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology* 2006; 67 (12): 2186-91.
- [117] Bhattacharya S, Vogel A, Hansen M, et al. Generic and disease-specific measures of quality of life in patients with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30 (4): 327-33.

- [118] Kerner DN, Patterson TL, Grant I, Kaplan RM. Validity of the Quality of Well-Being Scale for Patients with Alzheimer's disease. *J Aging Health* 1998;10:44–61.
- [119] Sano M, Albert SM, Tractenberg RE, Schittini M. Developing utilities: quantifying quality of life for stages of Alzheimer's disease as measured by the clinical dementia rating. *J Mental Health Aging* 1999;5:59–68.
- [120] Sapin C, Livingston G, Katona C, et al. Main factors influencing preference-based utility values in Alzheimer's disease: results from the LASER-AD study. Poster presented at the 7th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease (AD/PD) Sorrento (IT).
- [121] Kronborg Andersen C, Sogaard J, Hansen E, et al. The cost of dementia in Denmark: the Odense Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (4): 295-304.
- [122] Pfeil AM, Kressig RW, Szucs TD. Alzheimer's dementia: budget impact and cost-utility analysis of a combination treatment with a cholinesterase inhibitor and memantine In Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13676.
- [123] Pfeil A, Szucs T. Economic evaluation of the combination therapy of a cholinesterase inhibitor and memantine in Alzheimer's dementia in Switzerland. P2-361.
- [124] Touchon J, Lachaine J, Beauchemin C, et al. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur J Health Econ.* 2013 Aug 9. Abstract.
- [125] 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.
- [126] Phung KT, Waldorff FB, Buss DV, et al. A three-year follow-up on the efficacy of psychosocial interventions for patients with mild dementia and their caregivers: the multicentre, rater-blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ Open.* 2013 Nov 21;3(11).
- [127] Vogel A, Bhattacharya S, Waldorff FB, Waldemar G. Proxy-rated quality of life in Alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *Int Psychogeriatr.* 2012 Jan;24(1):82-9.
- [128] <http://www.herc.ox.ac.uk/downloads/mappingdatabase> (ostatni dostep: lipiec 2014).
- [129] Weiss EM, Papousek I, Fink A, et al. [Quality of life in mild cognitive impairment, patients with different stages of Alzheimer disease and healthy control subjects]. *Neuropsychiatr.* 2012;26(2):72-7.
- [130] Naglie G, Hogan DB, Krahn M, et al. Predictors of family caregiver ratings of patient quality of life in Alzheimer disease: cross-sectional results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011 Oct;19(10):891-901.
- [131] Miller EA, Schneider LS, Rosenheck RA. Assessing the relationship between health utilities, quality of life, and health services use in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009 Jan;24(1):96-105.
- [132] Neumann PJ. Measuring QALYS in dementia. In Wimo A, Jonsson B, Karlsson G, Winblad B, editors. *Health economics of dementia*. Chichester: John Wiley; 1998. pp. 359–70.
- [133] Caro JJ, Getsios D, Migliacco-Walle K, et al. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada. *Neurology.* 2001;57(6):972–978.
- [134] Jönsson L, Eriksdotter Jönghagen M, Kilander L, et al. Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry,* 2006, 21(5): 449–459.
- [135] Guillaume C, Sintonen H, Sulkava R. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's disease In Finland. P2127. 2003 EFNS European Journal of Neurology 10 (Suppl. 1).
- [136] Launois R, Guilhame C, Francois C, et al. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe alzheimer's disease in Norway. International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Seville; 2003.
- [137] Guillaume C, Rive B, Francois C, et al. EXTERNAL VALIDATION OF THE PROBABILISTIC MARKOV MODEL ESTIMATING THE COST EFFECTIVENESS OF MEMANTINE VERSUS STANDARD CARE IN ALZHEIMER DISEASE FROM A UK PERSPECTIVE. *Value Health* 2005;8:A128.

- [138] Toumi M, Lamure M, Grishchenko M, et al. COST-EFFECTIVENESS OF MEMANTINE IN THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE ALZHEIMER'S DISEASE IN NORWAY. *Value Health* 2009;12:A370.
- [139] Weycker D, Taneja C, Edelsberg J, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1187-97.
- [140] Cumbo E, Ligorì 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.
- [141] Oremus M, Tarride JE, Clayton N, et al. Health Utility Scores in Alzheimer's Disease: Differences Based on Calculation With American and Canadian Preference Weights. *Value in Health* (2014)77-83.
- [142] Kasai M, Meguro K. Estimated Quality-Adjusted Life-Year Associated with the Degree of Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2013;3:482-488.
- [143] Yasuda A, Kawano Y, Kinoshita T, et al. Changes in the comprehensive-health-related QOL of persons with dementia of the Alzheimer type (DAT) treated with donepezil and their primary carers (in Japanese). *Jpn J Geriatr Psychiatr* 2011; 22: 1433-1445.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Odsetek pacjentów stosujących memantynę, którzy przerwali leczenie przed zakończeniem badania. Synteza ilościowa wyników badań klinicznych.	18
Tabela 2. Opis stanów w modelu Markowa.	44
Tabela 3. Macierz przejść pomiędzy stanami w modelu Markowa.....	44
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania [18]. Cytowane za [23].....	45
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [1], [2].....	50
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [37], [38].	51
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu [3], [39].	52
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy [3], [43], [81].	52
Tabela 9. Skuteczność kliniczna memantyny w porównaniu do placebo oraz inhibitorów acetylocholinoesterazy – wyniki badań o niższej wiarygodności.	52
Tabela 10. Różnica w skuteczności klinicznej zastosowania memantyny w odniesieniu do placebo [9].	53
Tabela 11. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.01.2014).	65
Tabela 12. Wyniki przeglądu jakości życia pacjentów z chorobą Alzheimera – na podstawie [111].	69
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu jakości życia – na podstawie [23], [63].	70
Tabela 14. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oraz jednokierunkowej analizie wrażliwości. Wyniki badania [4] uwzględnione w raporcie.	77
Tabela 15. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [28].	81
Tabela 16. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [28], [31], [32], [33].	81
Tabela 17. Uwzględnione w opracowaniu ceny Memabix® (współfinansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej; limit wyznacza Memabix® roztwór – analiza podstawowa oraz wariant analizy wrażliwości uwzględniający wszystkie postacie, limit wyznacza roztwór).	83
Tabela 18. Uwzględnione w ramach analizy wrażliwości ceny Memabix® (współfinansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnione wyłącznie tabletki).	83
Tabela 19. Uwzględnione w opracowaniu ceny Memabix® (współfinansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich postaci, limit wyznacza Memabix® 10 mg 28 tabl. – wariant analizy wrażliwości).	84
Tabela 20. Uwzględnione w opracowaniu ceny Memabix® (współfinansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich postaci, limit wyznacza Memabix® 10 mg 56 tabl. – wariant analizy wrażliwości).	84
Tabela 21. Średni koszt opieki nad pacjentem z chorobą Alzheimera w zależności od stanu pacjenta; na podstawie opinii ekspertów, [28], [31], [32], [33].	89
Tabela 22. Koszt 1 mg rywastygminy i donepezylu [30], [34].	91
Tabela 23. Scenariusze analizy wielokierunkowej dla porównania z placebo.	93
Tabela 24. Parametry modelowania.	95
Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z placebo.	100
Tabela 26. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy podstawowej dla porównania z placebo.	100
Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z donepezylem i rywastygminą.	103
Tabela 28. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy podstawowej dla porównania z donepezylem i rywastygminą.	103
Tabela 29. Progowa wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR.	106
Tabela 30. Wyniki analizy uwzględniającej wpływ zastosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite określony przy uwzględnieniu konwersja punktów końcowych badań klinicznych [1], [2].	108

Tabela 31. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy uwzględniającej wpływ zastosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite określony przy uwzględnieniu konwersja punktów końcowych badań klinicznych [1], [2].....	109
Tabela 32. Wyniki analizy uwzględniające wpływ zastosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite na poziomie obserwowanym w ramach badania [14].....	109
Tabela 33. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy uwzględniającej wpływ zastosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite na poziomie obserwowanym w ramach badania [14].....	110
Tabela 34. Wyniki analizy w postaci kosztów z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy uwzględnieniu alternatywnego sposobu oceny kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.	111
Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora.	112
Tabela 36. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji.	113
Tabela 37. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 27.01.2014).	119
Tabela 38. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych badań ekonomicznych – metodologia i wyniki badań połączona z oceną konwergencji z niniejszą analizą.	122
Tabela 39. Analiza konwergencji wyników niniejszego raportu z wynikami przedstawionymi w raporcie NICE [23].....	131
Tabela 40. Analiza SWOT dla współfinansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych.	134
Tabela 41. Respondenci badania kwestionariuszowego.	148
Tabela 42. Kwestionariusz.....	149

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego.....	43
Rysunek 2. Progresja choroby w przypadku pacjentów leczonych oraz nieleczonych.....	47
Rysunek 3. Statystyczna zależność pomiędzy skalą ADCS-ADL-severe a skalą Barthela ADL [23].....	55
Rysunek 4. Odsetek pacjentów w stanie niewymagającym opieki całodobowej w zależności od czasu na podstawie MMSE (a), Barthel ADL (b) oraz wieku (c) na początku badania. Na osi poziomej zaznaczono czas od rozpoczęcia badania w latach; na osi pionowej przedstawiono odsetek pacjentów w stanie niewymagającym opieki całodobowej. (a) dolna krzywa MMSE=10, środkowa krzywa MMSE=14,5 (średnia), górna krzywa MMSE=20. (b) dolna krzywa Barthel ADL=10, środkowa krzywa Barthel ADL=17 (średnia), górna krzywa Barthel ADL=20. (c) dolna krzywa wiek=85 lat, środkowa krzywa wiek=78 lat (średnia), górna krzywa wiek=70 lat [23].....	57
Rysunek 5. Odsetek pacjentów żyjących w zależności od czasu na podstawie MMSE (a), Barthel ADL (b) oraz wieku (c) na początku badania. Na osi poziomej zaznaczono czas od rozpoczęcia badania w latach; na osi pionowej przedstawiono odsetek pacjentów żyjących. (a) dolna krzywa MMSE=10, środkowa krzywa MMSE=14,5 (średnia), górna krzywa MMSE=20. (b) dolna krzywa Barthel ADL=10, środkowa krzywa Barthel ADL=17 (średnia), górna krzywa Barthel ADL=20. (c) dolna krzywa wiek=85 lat, środkowa krzywa wiek=78 lat (średnia), górna krzywa wiek=70 lat [23].....	58
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	66
Rysunek 7. Wagi użyteczności określone na podstawie odpowiedzi opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera, w zależności od wartości MMSE [23].....	76
Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	121
Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.	113
Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.	114

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIE I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

Przeprowadzono badanie kwestionariuszowe mające na celu określenie standardów postępowania oraz ocenę zużycia istotnych z punktu widzenia płatnika publicznego czy świadczeniobiorcy zasobów medycznych wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Badanie opierało się na jednej ankiecie podzielonej na dwie części. Podczas przeprowadzania badania kwestionariuszowego, w celu sprecyzowania niektórych odpowiedzi respondentów, przeprowadzono rozmowy telefoniczne; ich rezultaty dodano do odpowiedzi udzielonych w formie pisemnej.

Badanie kwestionariuszowe zostało przeprowadzone w grudniu 2013 roku.

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 3 ekspertów klinicznych. Tylko jeden ekspert udzielił odpowiedzi na temat kosztów związanych z opieką długoterminową (pytanie 19. z kwestionariusza poniżej).

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi oraz polecenia przez ekspertów innych specjalności. Jako respondentów niniejszego badania kwestionariuszowego nie uwzględniono specjalistów mających sporadyczny kontakt z pacjentami z analizowanej populacji.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu (100% współczynnik odpowiadania na kwestionariusz). Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Respondenci badania kwestionariuszowego.

Ekspert nr	Imię, nazwisko, afiliacja
1	Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec, Klinika Neurologii, CMUJ, Ul. Botaniczna 3, 31-503 Kraków
2	Magdalena 8osak, Klinika Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Ul. Botaniczna 3, 31-503 Kraków
3	Andrzej Cichosz praktyka neurologiczna Andrzej Cichosz 85-444 Bydgoszcz ul. Źródłana 20, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski 85-826 Bydgoszcz ul. Szpitalna 19

W arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych. Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.

Tabela 44. Kwestionariusz.

Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację zasobów w zuzrywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta/opiekuna pacjenta) w trakcie opieki nad pacjentami z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.		
Analizowaną populacją stanowią pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym (MMSE* 10-20) lub ciężkim (MMSE* <10) nasileniu. *MMSE – ang. <i>Mini-Mental State Examination</i> ; krótka skala oceny stanu psychicznego. Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenia i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.		
Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.		
Nr	Pytanie	
	Upierzchnie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):	
Część I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii oraz standardów postępowania z pacjentem z analizowanej populacji		
Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta
1.	Ilu w ocenie Pani/Pana Doktora znajduje się pacjentów z chorobą Alzheimera w Polsce? Czy dostępne są wiarygodne dane dotyczące liczby pacjentów z tą chorobą w Polsce (rejstry ogólnokrajowe, badania populacyjne, publikacje itd.)?	
2.	U jakiego odsetka ww. pacjentów w opinii Pani/Pana Doktora choroba jest zdiagnozowana/potwierdzona ?	
3.	U jakiego odsetka pacjentów z chorobą Alzheimera w Polsce występuje postać umiarkowana (MMSE 10-20)?	
4.	U jakiego odsetka pacjentów z chorobą Alzheimera w Polsce występuje postać ciężka (MMSE < 10)?	

5.	<p>Jaki odsetek pacjentów z chorobą Alzheimera w Polsce kwalifikuje się do stosowania memantyny finansowanej w ramach Listy leków refundowanych; tj. odsetek pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać choroby o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, • brak nadwrażliwości na memantynę, • dostęp do leku przez apteki (wykluczenie pacjentów w opiece stacjonarnej). 	
6.	<p>Jaki odsetek pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu poddawany jest farmakoterapii w warunkach ambulatoryjnych (zakładając, że reszta pacjentów objętych jest opieką całodobową)?</p>	
7.	<p>Jaki odsetek pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu ciężkim poddawany jest farmakoterapii w warunkach ambulatoryjnych?</p>	
8.	<p>U jakiego odsetka pacjentów z pytania 5. zastosowałyby Pani/Pan Doktor memantynę w przypadku refundacji na zasadach analogicznych jak innych leków stosowanych w chorobie Alzheimera (30% odpłatność pacjenta, osobna grupa limitowa, dostęp za pośrednictwem apteki)?</p>	
9.	<p>Proszę o wskazanie odsetka pacjentów z postacią umiarkowaną choroby Alzheimera poddanych poszczególnym rodzajom terapii (za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów poddawanych farmakoterapii z postacią umiarkowaną choroby) oraz standardowego dawkowania poszczególnych leków: Uwaga: odsetki powinny sumować się do 100%.</p> <p>a. donepezil (refundowana substancja):</p> <p>b. rywastygmina (refundowana):</p> <p>c. memantyna (nierefundowana):</p> <p>d. memantyna + donepezil</p> <p>e. Inne (jake?):</p>	<p>Średnia dzienna dawka</p>
10.	<p>Proszę o wskazanie odsetka pacjentów z postacią ciężką choroby Alzheimera poddanych poszczególnym rodzajom terapii (za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów poddawanych farmakoterapii z postacią ciężką choroby) oraz standardowego dawkowania poszczególnych leków: Uwaga: odsetki powinny sumować się do 100%.</p>	<p>Średnia dzienna dawka</p>

12.1. Metody przeprowadzenie i wyniki badania kwestionariuszowego

	a. Mementyna monoterapia (nierefundowana):		
	b. Donepezil monoterapia		
	c. Rywastygina monoterapia		
	d. Mementyna + donepezil		
	e. Mementyna + rywastygina		
	f. Inne (jakie?):		
11.	Proszę o podanie średniej długości czasu trwania farmakoterapii pacjentów z umiarkowaną postacią choroby Alzheimera (czas od rozpoczęcia terapii do jej zakończenia niezależnie od przyczyny, tj. zgonu, progresji, rezygnacji z leczenia, itp.). Czy występują istotne różnice w długości leczenia pomiędzy dostępnymi w Polsce terapiami? Jeżeli tak, proszę o krótki opis jakie są to różnice.		
12.	Proszę o podanie średniej długości czasu trwania farmakoterapii pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera (czas od rozpoczęcia terapii do jej zakończenia niezależnie od przyczyny, tj. zgonu, progresji, rezygnacji z leczenia, itp.).		
13.	Czy w Pani/Pana opinii inhibitory acetylocholinoestery (donepezil, rywastygina) oraz mementyna mają taką samą skuteczność i bezpieczeństwo w umiarkowanej postaci choroby Alzheimera? Jeżeli nie, proszę o krótki opis obserwowanych różnic w skuteczności.		
14.	Proszę o podanie podstawowych charakterystyk pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu:		
	a. średni wiek (lub najbardziej prawdopodobny zakres):		
	b. odsetek kobiet :		
	c. średnia powierzchnia ciała (lub najbardziej prawdopodobny zakres):		
	d. średnia waga (lub najbardziej prawdopodobny zakres):		

	Proszę o wskazanie jakie postacie leku i w jakim stopniu będą najprawdopodobniej zastąpione przez wskazane postacie memantyny w przypadku jej refundacji na podobnych zasadach jak inhibitory acetylocholinoesterazy – proszę o wpisanie odsetka pacjentów, którzy w Pani/Pana opinii zmieniają wskazaną terapię na refundowaną memantynę w odpowiedniej postaci (w przypadku braku zastępowania wskazanej opcji proszę wpisać 0% lub „brak”). Pytanie dotyczy pacjentów z chorobą Alzheimera w umiarkowanym nasileniu.	Memantyna w postaci roztworu doustnego	Memantyna w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej
15.	a. donepezil w postaci tabletek		
	b. donepezil w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej		
	c. rywastygmina w postaci kapsulek		
	d. rywastygmina w postaci roztworu doustnego		
	e. rywastygmina w postaci systemów transdermalnych		
	f. rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej		
16.	U jakiego odsetka pacjentów aktualnie stosujących wskazane inhibitory acetylocholinoesterazy w Pani/Pana opinii przeprowadzana będzie terapia skojarzona z memantyną w przypadku jej refundacji (brak zastąpienia inhibitorów tylko dodanie memantyny do istniejącej terapii)		
	a. donepezil		
	b. rywastygmina		
17.	<p>Jaki odsetek pacjentów z chorobą Alzheimera wymagających całodobowej opieki przebywa w:</p> <p>a. zakładach finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, b. zakładach prywatnych, c. domu, d. inne, jakie? Uwaga: odsetki powinny sumować się do 100%.</p>	<p>a. b. c. d.</p>	
18.	W jaki sposób/na jakich zasadach odbywa się finansowanie przez NFZ pobytu pacjenta w zakładzie ? Czy jest to finansowanie pełne, czy pacjent uczestniczy w kosztach pobytu?		

12.1. Metody przeprowadzenie i wyniki badania kwestionariuszowego

19.	<p>Poniżej przedstawiono przykładowe świadczenia potencjalnie możliwe do rozliczenia wśród pacjentów z chorobą Alzheimera wymagających całodobowej opieki. Proszę o wskazanie, które świadczenia najczęściej wykorzystywane są do rozliczenia z NFZ opieki całodobowej nad pacjentem z chorobą Alzheimera /albo odsetka wykorzystania poszczególnych świadczeń (odsetki powinny sumować się do 100%).</p>
a.	osobodzień pobytu w zakładzie pielęgnacyjno – opiekuńczym / opiekuńczym (ZPO/ZOL) pacjenta z liczbą punktów 0 - 40 w skali Barthel
b.	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL pacjenta z liczbą punktów 0 - 40 w skali Barthel żywnoego dojelitowo, ze współczynnikiem korygującym 1,5
c.	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL pacjenta z liczbą punktów 0 w skali Barthel, który uzyskał do 8 pkt wg skali Glasgow i żywnoego dojelitowo, ze współczynnikiem korygującym 2,6
d.	osobodzień pobytu w ZPO / ZOL pacjenta z liczbą punktów 0 - 40 w skali Barthel żywnoego pozajelitowo, w tym również nieprzytomnych, którzy uzyskali 0 w skali Barthel i do 8 punktów w skali Glasgow, ze współczynnikiem korygującym 3,5
e.	osobodzień w pielęgniarstwie opiece długoterminowej domowej dla pacjentów pod różnymi adresami zamieszkania
f.	osobodzień w pielęgniarstwie opiece długoterminowej domowej dla pacjentów pod tym samym adresem zamieszkania ze wskaźnikiem 0,4
g.	Inne świadczenia (jakie?). Proszę o podanie kodu, nazwy świadczenia oraz odsetka pacjentów.
20.	Przez ile średnio dni w warunkach polskich pacjent z chorobą Alzheimera poddawany jest opiece całodobowej? Czy jest to okres np. od wystąpienia ciężkiej postaci do zgonu, czy krótszy?

Część II. Zagadnienia dotyczące kosztu opieki/monitorowania pacjenta z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i/lub z perspektywy pacjenta/opiekuna pacjenta.

Nr Pytanie

Odpowiedź respondenta

		Kod świadczenia i odsetek pacjentów	Liczba świadczeń (i dni pobytu w przypadku świadczeń szpitalnych) w miesiącu
21.	Proszę o wskazanie odsetka pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, u których rozliczane są poszczególne świadczenia. Dodatkowo proszę o wskazanie średniej liczby świadczeń (dni pobytu) w miesiącu:		
	a. wizyty w poradni (proszę o podanie JGP)		
	b. świadczenia diagnostyczne rozliczane z NFZ odrębnie od JGP (TK, RM, itp.)		
	c. hospitalizacje (proszę o podanie JGP lub kodu świadczeń jeżeli spoza JGP)		
	d. Inne świadczenia (jakie?). Proszę o podanie kodu, nazwy świadczenia oraz odsetka pacjentów.		
22.	Proszę o wskazanie odsetka pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu, u których rozliczane są poszczególne świadczenia. Dodatkowo proszę o wskazanie liczby świadczeń (dni pobytu) w miesiącu:	Kod świadczenia i odsetek pacjentów	Liczba świadczeń (i dni pobytu w przypadku świadczeń szpitalnych) w miesiącu
	a. wizyty w poradni (proszę o podanie JGP)		
	b. świadczenia diagnostyczne rozliczane z NFZ odrębnie od JGP (TK, RM, itp.)		
	c. hospitalizacje (proszę o podanie JGP lub kodu świadczeń jeżeli spoza JGP)		
	d. Inne świadczenia (jakie?). Proszę o podanie kodu, nazwy świadczenia oraz odsetka pacjentów.		
23.	Czy u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu stosowana jest dodatkowa farmakoterapia? Jeżeli tak proszę o podanie substancji czynnej (lub nazwy handlowej), dźwierzni dawki, odsetka pacjentów, oraz długości podawania leku (jeżeli nie przewiekle).		
24.	Czy u pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu stosowana jest dodatkowa farmakoterapia? Jeżeli tak proszę o podanie substancji czynnej (lub nazwy handlowej), dźwierzni dawki, odsetka pacjentów, oraz długości podawania leku (jeżeli nie przewiekle).		

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. 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.

