



## Rekomendacja nr 231/2014

z dnia 27 października 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Memabix,  
Memantini hydrochloridum, roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka  
po 100 ml, we wskazaniu leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera  
o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Memabix, Memantini hydrochloridum, roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka po 100 ml, EAN 5909991101275

we wskazaniu leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w ramach nowej grupy limitowej z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady uważa, że dostępne randomizowane badania kliniczne wskazują na skuteczność memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Większość odnalezionych rekomendacji klinicznych zaleca stosowanie wnioskowanej substancji w monoterapii lub w połączeniu z inhibitorami cholinesterazy u pacjentów u których zdiagnozowano chorobę Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Opinie uzyskane od ekspertów klinicznych jednoznacznie potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Eksperti zwracają przy tym uwagę na nową postać leku, która znacznie ułatwi podawanie leku.

Wyniki analiz ekonomicznych wskazują na efektywność kosztową memantyny we wnioskowanym wskazaniu, jednakże oszacowania analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie Narodowego Funduszu Zdrowia po wydaniu pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Dlatego też Prezes Agencji podobnie jak Rada uważa, za zasadne wprowadzenie mechanizmu podziału ryzyka, który pozwoliłby zabezpieczyć budżet płatnika publicznego.



Przychylając się do zdania Rady, Prezes Agencji uważa, że warunkiem refundacji jest zapewnienie przez wnioskodawcę pełnej dostępności leku w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla którego wnioskodawca, w złożonym wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Memabix, Memantini hydrochloridum, roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka po 100 ml, EAN 5909991101275 – [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

W diagnostyce choroby Alzheimera stosuje się badania neuroobrazowe oraz badania genetyczne. Podstawowym celem leczenia jest maksymalizacja zdolności pacjenta do funkcjonowania w życiu codziennym, utrzymanie jakości życia, spowolnienie progresji objawów oraz leczenie depresji i zachowań agresywnych.

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Memabix należy do grupy leków określanych mianem antagonistów receptorów kwasu N-metylo-D-asparaginowy (NMDA), które poprzez wpływ wywierany na receptory NMDA, poprawiają przekazywanie impulsów nerwowych i pamięć. Zarejestrowane wskazanie to leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

### **Skuteczność kliniczna**

Analizę kliniczną (AKL) wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT – ang. *Randomized Clinical trials*) i badań o niższej wiarygodności. W przypadku zbliżonej metodyki RCT wykonywano metaanalizę wyników. W związku z nieodnalezieniem żadnego badania, które oceniałoby memantynę we wnioskowanej postaci, do analizy włączono 1 RCT (nieopublikowane) dotyczące biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego i memantyny w postaci tabletek powlekanych w populacji zdrowych

ochotników. W analizie uwzględniono również 17 RCT porównujących memantynę w monoterapii i/lub terapii skojarzonej w postaci tabletek powlekanych lub w których nie podano informacji o zastosowanej postaci leku do donepezylu lub rywastygminy (1) oraz do placebo (16), a także 5 RCT porównujących donepezyl lub rywastygminę do placebo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z memantyną, a także 42 badania o niższej wiarygodności.

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

- memantyną w porównaniu do donepezylu, w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja), wykazano:
  - większą redukcję w wynikach:
    - domen skali oceny objawów neuropsychicznych (NPI – ang. *Neuropsychiatric Inventory*), takich jak: urojenia, pobudzenie/agresja,
    - domen skali oceny nasilenia objawów behawioralnych (BEHAVE-AD – ang. *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease*): urojeniowe i paranoidalne poglądy, omamy, agresja, a także
  - mniejszą redukcję w wynikach:
    - domen skali NPI: depresja/dysforia, apatia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego.

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie ani w 1 RCT ani porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) w stosunku do:

- wyników ogółem w skali NPI i jej domen, takich jak: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania,
  - wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie,
  - wyników w skali oceny zdolności poznawczych (ADAS-cog – ang. *Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive*),
  - skali ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania (CIBIC-Plus – ang. *Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input*),
  - rezygnacji z udziału w badaniu ogółem,
  - odpowiedzi na leczenie (poprawa w skali NPI lub BEHAVE-AD).
- memantyną w porównaniu do rywastygminy w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja) wykazano:
    - większą redukcję w wynikach:
      - domen skali NPI, takich jak: urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie skali NPI
      - domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy,
    - mniejszą redukcję w wynikach:
      - domen skali NPI: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego
      - domen skali BEHAVE-AD: zaburzenia aktywności, agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęk i fobie.

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie ani w 1 RCT ani porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) w stosunku do:

- wyników ogółem uzyskanych w skali NPI i w jej domenach: pobudzenie/agresja, euforia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania,
- wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach, tj.: omamy, zaburzenia afektywne,
- wyników w skali ADAS-cog,
- wyników w skali CIBIC-Plus,

- wyników w skali oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności u pacjentów z chorobą Alzheimera zawierającej 23 elementy (ADCS-ADL<sub>23</sub> – ang. *23-item Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory*)
  - wyników w skali NPI,
  - rezygnacji z udziału w badaniu ogółem,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia,
  - odpowiedzi na leczenie (poprawa w skali NPI lub BEHAVE-AD).
- memantyną w porównaniu do placebo, w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja), wykazano:
- istotne statystycznie rzadsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (jednak wyników nie potwierdzono w metaanalizie 2 RCT)
  - lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus, ADAS-cog, NPI, w analizie populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji (LOCF – ang. *Last Observation Carried Forward*).

W 1 RCT wykazano również znamienne statystycznie lepsze wyniki w skali CIBIC-Plus w analizie populacji pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu i dla których są dostępne pomiary z zakresu skuteczności (OC – ang. *Observed Cases*), natomiast w innym RCT nie wykazano takich różnic dla ww. punktu końcowego. Pomiedzy grupami nie wykazano także różnic znamienych statystycznie w metaanalizie 2 RCT (24 tygodnie obserwacji) lub wynikach poszczególnych 3 RCT (24-52 tygodnie obserwacji) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, odpowiedzi na leczenie, wyników skali ADCS-ADL<sub>23</sub> w analizie LOCF i OC, ADAS-cog, NIP, zmian objętości mózgu i objętości hipokampa w analizie OC.

- memantyną w skojarzeniu z donapezylem w porównaniu do placebo z donapezylem w 1 RCT (54 tygodnie obserwacji) nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, wyników w skali ADAS-cog i stosunku N-acetyloasparaginianu do kreatyny.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (12 tygodni obserwacji) wykazano:
  - istotne statystycznie lepszy wynik w skali oceny zdolności komunikacyjnych (ASHA FACS – ang. *American Speech-Language-Hearing Association Functional Assessment of Communication Skills for Adult*),
  - większy odsetek z poprawą w skali ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta (CGI-C – ang. *Clinical Global Impression of Change*) (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie).

Pomiedzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w poszczególnych RCT (12 tygodni-48 miesięcy obserwacji) w stosunku do:

- rezygnacji z udziału w badaniu ogółem,
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia,
- odsetka pacjentów z oceną w skali CGI-C: w braku zmian i pogorszeniu,
- wyników w skali oceny zdolności komunikacyjnych (FLCI – ang. *Functional Linguistic Communication Inventory*),
- wyników w skali NPI,
- wyników w krótkiej skali oceny stanu umysłowego (MMSE – ang. *Mini-Mental State Examination*), ADAS-cog,
- wyników w skali oceny zdolności poznawczych i orientacji (ADAS-cog-OT – ang. *Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive subscore – Orientation*),
- wyników w skali ADCS-ADL<sub>23</sub>,

- wyników w skali CIBIC-Plus,
- wyników w skali oceny obciążenia opiekuna (CAS - ang. *Caregiver Activity Survey*),
- wyników testów zdolności werbalnych oceniający płynność słowną literową (COWAT – ang. *Controlled Oral Word Association Test*),
- wyników testu zdolności werbalnych oceniający płynność słowną semantyczną (kategorialną) (CFT – ang. *Category Fluency Test*),
- wyników testu Stroop C (test zdolności poznawczych),
- wyników testu Stroop I (test zdolności poznawczych),
- wyników oceny atrofii mózgu i zmian w objętości hipokampa.

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

- memantyną w porównaniu do placebo w metaanalizie 2-3 RCT (24-28 tygodnie obserwacji) wykazano istotnie statystycznie lepsze wyniki w skali:
  - CIBIC-Plus,
  - ADCS-ADL<sub>19</sub> w analizie LOCF,
  - oceny zaawansowania choroby (FAST – ang. *Functional Assessment Staging Tool*) w analizie LOCF i OC,
  - skali oceny nasilenia zaburzeń poznawczych (SIB – ang. *severe impairment battery*) w analizie OC.

W pojedynczych RCT (24-52 tygodnie obserwacji) wykazano istotne statystycznie lepsze wyniki w:

- skali oceny wykorzystania środków z zakresu ochrony zdrowia w przebiegu demencji (RUD – ang. *Resource Utilization in Dementia*) w analizie LOCF i OC,
- krótkiej skali oceny stanu umysłowego (SMMSE – ang. *Standardized Mini-Mental State Examination*) i
- skali oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (BADLS – ang. *Bristol Activities of Daily Living Scale*).

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w metaanalizie 2-3 RCT lub pojedynczych RCT w stosunku do wyników w skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL<sub>19</sub>, ADAS-cog w analizie OC, SIB w analizie LOCF, MMSE, NPI, Ogólnej Deterioracji (GDS – ang. *Global Deterioration Scale*), oceny zachowania pacjentów geriatrycznych (BGP – ang. *Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients*) BGP w analizie LOCF i OC, DEMQOL-Proxy i GHQ-12, a także rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

- memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano:
  - istotnie statystycznie rzadsze występowanie rezygnacji z udziału w badaniu ogółem,
  - większy odsetek pacjentów z poprawą lub brakiem zmian w skali CIBIC-Plus,
  - lepsze wyniki w skali: SIB, ADCS-ADL<sub>19</sub> (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie w analizie LOCF), CIBIC-Plus, NPI, BGP w analizie LOCF i OC.

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia oraz wyników subskali NPI.

- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w badaniu FOX 2012 (12 tygodni obserwacji) wykazano znamienne statystycznie lepszy wynik w skali: SMMSE. W jednym RCT wykazano także istotnie statystycznie lepszy wynik w skali: NPI, SIB, ADCS-ADL<sub>19</sub> (wg AKL wnioskodawcy wynik

nie był istotny statystycznie), natomiast w drugim RCT nie wykazano takich różnic dla ww. punktów końcowych. Pomiedzy grupami nie wykazano również różnic znamienych statystycznie w poszczególnych RCT (12-24 tygodnie obserwacji) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem), wyników w skali MMSE, oceny niewerbalnego rozumowania w teście *Raven's Coloured Progressive Matrices*, oceny zdolności konstruowania w teście *Rey-Osterich complex figure copy* (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), oceny uwagi i funkcji wykonawczych w teście *Trail Making Test*, oceny zdolności werbalnych, oceny pamięci krótko- i długotrwałej, wyników w skali: CIBIC-Plus, skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield (CMAI – ang. *Cohen-Mansfield Agitation Score*) i CGI-C.

Nie opisano wyników dotyczących skuteczności klinicznej memantyny z badań o niższej wiarygodności, z uwagi na uwzględnienie licznych badań o wyższej wiarygodności (RCT).

### **Skuteczność praktyczna**

W AKL wnioskodawcy nie opisano skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

- memantyną w porównaniu do donepezylu w porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie: zdarzeń niepożądanych (ogółem) (20 mg vs 5 mg).
- memantyną w porównaniu do rywastygminy w porównaniu pośrednim (24-26 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie: zdarzeń niepożądanych (ogółem) i zawrotów głowy.
- memantyną w porównaniu do placebo w metaanalizie 2 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych oraz w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) – senności i wzrostu masy ciała  $\geq 7\%$  względem wartości wstępnych.
- nie analizowano bezpieczeństwa memantyny w skojarzeniu z donapezylem vs placebo z donapezylem
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (48 miesięczna obserwacja) wykazano istotne statystycznie częstsze występowanie: ciężkich zakażeń i zarażeń. W pojedynczych RCT (12-52 tygodniowa obserwacja) wykazano również znamienne statystycznie częstsze występowanie: pobudzenia, zawrotów głowy, wzrostu masy ciała o  $>7\%$  względem wartości wstępnych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego oraz rzadsze występowanie: pobudzenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), natomiast w pozostałych RCT (24 tygodniowa-48 miesięczna obserwacja) nie wykazano takich różnic dla ww. punktów końcowych.

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

- memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie rzadsze występowanie: pobudzenia w metaanalizie 2 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja), zakażenia dróg moczowych (wyników nie potwierdzono w metaanalizie), bólu głowy oraz częstsze występowanie: nadciśnienia i wzrostu masy ciała o  $\geq 7\%$  względem wartości wstępnych w pojedynczych RCT (24-28 tygodniowa obserwacja).
- memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie: dezorientacji oraz rzadsze występowanie: nudności.

- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w pojedynczych RCT (12-24 tygodnie obserwacji) wykazano znamienne statystycznie częstsze występowanie: poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, upadku oraz rzadsze występowanie omamów.

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

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

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania z placebo oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania z donepezylem / rywastygminą (wnioskodawca założył brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy interwencjami w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu – wnioskodawca wykazał w analizie klinicznej różnice w skuteczności w zakresie niektórych punktów końcowych, dlatego w opinii Agencji przyjęcie analizy minimalizacji kosztów jest dużym uproszczeniem).

Horyzont czasowy został przyjęty w zależności od zastosowanego komparatora. W przypadku porównania z placebo, w analizie przyjęto horyzont czasowy do zgonu, przy czym należy podkreślić, że oceniana interwencja nie będzie podawana przez cały jego okres (techniczny horyzont analizy ekonomicznej przyjęto na poziomie równym 30 lat). Natomiast w przypadku porównania memantyny z donepezylem lub rywastygminą stosowanych w chorobie umiarkowanej, z uwagi na założony przez wnioskodawcę brak różnic w skuteczności klinicznej, przedstawiono wyniki dla horyzontu czasowego równego 12 miesięcy.

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

ICUR dla wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wyniósł: 624 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 411 PLN z perspektywy wspólnej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu sugerowanych

zasad refundacji wnioskowanej technologii (przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji: 624 PLN/QALY i 37 413 PLN/QALY).

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów świadczą, że w horyzoncie 12 miesięcy zastosowanie Memabixu (roztwór doustny) w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu w miejsce donepezylu oraz rywastygminy wiąże się z inkrementalnym kosztem wynoszącym odpowiednio (ujemne wartości oznaczają oszczędności): -90,16 PLN oraz -55,92 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji: -90,16 PLN i -55,92 PLN) z perspektywy płatnika publicznego i -233,54 PLN oraz -1 827,43 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji: 192,05 PLN i -1 401,84 PLN) z perspektywy wspólnej.

Oszacowana cena zbytu netto w wariantach podstawowym dla wnioskowanego leku wyniosła:

- wyznaczona wg § 5 ust. 2 pkt 4: 255,14 PLN z perspektywy NFZ oraz 187,95 z perspektywy wspólnej oraz 255,14 PLN i 77,57 przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.
- wyznaczona wg § 5 ust. 4: 53,02 PLN dla donepezylu i 47,66 PLN dla rywastygminy z perspektywy NFZ oraz 64,52 PLN dla donepezylu i 250,07 PLN dla rywastygminy z perspektywy wspólnej oraz przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji odpowiednio: 53,02 PLN, 47,66 PLN, 29,36 PLN i 109,98 PLN.
- wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3: perspektywy NFZ 47,66 dla obydwu komparatorów i z perspektywy wspólnej 64,52 dla obydwu komparatorów oraz 47,66 PLN i 29,36 PLN przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Według wnioskodawcy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

Oszacowana cena zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3, przy której współczynnik CER dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CER dla komparatora) w wariantach podstawowych wyniosła z perspektywy NFZ 47,66 PLN dla obydwu komparatorów i z perspektywy wspólnej 64,52 dla obydwu komparatorów oraz 47,66 PLN i 29,36 PLN przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

Wielkość populacji pacjentów oszacowano na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych dotyczących wskaźników chorobowości dla choroby Alzheimera w stadium umiarkowanym lub ciężkim oraz informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego. Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów, u których preparat Memabix będzie stosowany na 6 233 w 1 roku, 12 466 w 2 roku oraz 19 221 w 3 roku.

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego

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



- koszt współfinansowania alternatywnych opcji terapeutycznych (donepezyl, rywastygmina),
- koszt świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych związanych z opieką nad pacjentami z analizowanej populacji.

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

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

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

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

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

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

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

racjonalizacyjnej wnioskodawcy proponowane rozwiązania zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym, zgodnym z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca przedstawił dwa rozwiązania:

- Objęcie refundacją odpowiedników syldenafilu w związku z zakończeniem okresu ochrony patentowej produktu Revatio
- Objęcie refundacją leków biopodobnych do cetuximabum (Erbix), rituximabum (MabThera), trastuzumabum (Herceptin®), palivizumabum (Synagis), etanerceptum (Enbrel) po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu ceny leków biopodobnych zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych

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

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W 10 na 12 odnalezionych wytycznych klinicznych (European Federation of Neurological Societies 2010, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011, British Association for Psychopharmacology 2010, Socialstyrelsen 2010, Alberta Health Service 2012, Toward Optimized Practice (TOP) 2009, American Psychiatric Association 2007, American Academy of Family Physicians (AAFP) 2011, The Royal Australian College of General Practitioners 2012, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WSFBP) 2011) memantyna jest zalecana do stosowania u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, przy czym w 3 z nich (AAFP 2011, TOP 2009, WSFBP 2011) zaznaczono możliwość jej stosowania w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy. Natomiast w 2 pozostałych wytycznych (negatywne: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006; brak dowodów: Category Fluency Test 2014) poinformowano, że brak jest dowodów naukowych na jej zalecanie w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych refundacyjnych dotyczących finansowania produktu leczniczego Memabix we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych. Odnaleziono natomiast 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Ebixa, w którym podobnie jak w leku Memabix substancją czynną jest memantyna, z czego jedna była pozytywna (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), jedna pozytywna z ograniczeniem (NICE) (kosztowo-efektywna w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu, a nieefektywna-kosztowo u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu), a trzy negatywne (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, Haute Autorité de Santé) (brak lub niewielkie korzyści kliniczne stosowania memantyny).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Memabix w postaci roztworu nie jest finansowany w żadnym kraju Unii Europejskiej i Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu (na 30, dla których informacje przekazano: Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.08.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-21438-1/MR/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Memabix, Memantini hydrochloridum, roztwór doustny, 10

mg/ml, 1 butelka po 100 ml, EAN 5909991101275, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 304/2014 z dnia 27 października 2014 r. w sprawie oceny Memabix (memantyna) (EAN: 5909991101275) we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 304/2014 z dnia 27 października 2014 r. w sprawie oceny Memabix (memantyna) (EAN: 5909991101275) we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu
2. Nr: AOTM-OT-4350-31/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Memabix (memantyna) roztwór doustny we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu. Analiza weryfikacyjna.