



Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, lipiec 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	11
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	12
STRESZCZENIE	16
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	29
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	29
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	29
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	30
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	31
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	32
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	34
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	34
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	35
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	37
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	38
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	41
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	42
4.1. WSTĘP.....	42
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	43
5. ANALIZA KLINICZNA CHLOROWODORKU MEMANTYNY (PRODUKT LECZNICZY MEMABIX®, TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU.....	46
5.1. BIORÓWNOWAŻNOŚĆ RÓŻNYCH POSTACI CHLOROWODORKU MEMANTYNY	46
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNIANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII....	48
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNIANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]	51
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNIANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]	57
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNIANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII60	60
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNIANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]	62
5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNIANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]	67
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNIANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII.....	70

5.4.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE].....	74
5.4.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE].....	78
5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII.....	84
5.5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE].....	88
5.5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE].....	93
5.6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY	99
5.6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM, UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU	100
5.6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W SKOJARZENIU Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY (DONEPEZYLEM, RYWASTYGMINĄ, GALANTAMINĄ) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM, UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO	117
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	145
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	145
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	146
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	148
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	148
7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA.....	150
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	151
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	152
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	152
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	152
9. DYSKUSJA	154
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	168
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	173
12. BIBLIOGRAFIA.....	184
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	209
14. ANEKS.....	215
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	215
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	229
14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	231
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH.....	232
14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY/ PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	299
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	325

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	327
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	351
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	386
14.10.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	394
14.11.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ.....	396
14.12.	WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	399
14.13.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	431
14.14.	TABELE POMOCNICZE.....	442

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AChE	ang. <i>Acetylcholinesterase</i> ; Acetylocholinesteraza
AD	ang. <i>Alzheimer's Disease</i> ; Choroba Alzheimera (ChA)
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
ADCS-CGCI	ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change</i> ; Skala ogólnej oceny stanu klinicznego pacjentów z chorobą Alzheimera
ADL	ang. <i>Activities of Daily Living inventory</i> ; Skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności
ADRDA	ang. <i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i> ; Stowarzyszenie chorych na chorobę Alzheimera i choroby pokrewne
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APRS	ang. <i>All Patients Randomized Set</i> ; Populacja obejmująca wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania
APTS	ang. <i>All Patients Treated Set</i> ; Populacja obejmująca wszystkich leczonych pacjentów
ASHA-FACS	ang. <i>American Speech-Learning-Language-Hearing Association Functional Assessment of Communication Skills for Adult</i> ; Skala oceny zdolności komunikacyjnych
BADLS	ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i> ; Skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym
B-ADL	ang. <i>Bayer Activities of Daily Living scale</i> ; Skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym
bd	Brak danych
BDRS	ang. <i>Blessed Dementia Rating Scale</i> ; Skala oceny nasilenia demencji według Blessed
BEHAVE-AD	ang. <i>Behavioral symptoms in Alzheimer's Disease</i> ; Skala oceny nasilenia objawów behawioralnych
BGP	ang. <i>Behavioural rating scale for Geriatric Patients</i> ; Skala oceny zachowania pacjentów geriatrycznych
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Leczenie objawowe
CAS	ang. <i>Caregiver Activity Survey</i> ; Skala oceny obciążenia opiekuna
CBN	ang. <i>Communication of Basic Needs</i> ; Subskala skali ASHA FACS oceniająca zdolności komunikacji podstawowych potrzeb
CDR	ang. <i>Clinical Dementia Rating</i> ; Skala klinicznej oceny otępienia
CDR-SB	ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i> ; Subskala do skali klinicznej oceny otępienia
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CERAD-NP	ang. <i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Battery</i> ;

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Zestaw testów neuropsychologicznych opracowanych przez konsorcjum ds. ustalenia rejestru pacjentów z chorobą Alzheimera
CFT	ang. <i>Category Fluency Test</i> ; Test zdolności werbalnych oceniający płynność słowną semantyczną (kategorialną)
CGI	ang. <i>Clinical Global Impression</i> ; Skala ogólnej oceny stanu pacjenta
CGI-C	ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i> ; Skala ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression of Severity</i> ; Skala ogólnej oceny nasilenia choroby
ChE	ang. <i>Cholinesterase</i> ; Cholinesteraza
ChEI	ang. <i>Cholinesterase Inhibitor</i> ; Inhibitor cholinesterazy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
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
CLOX	ang. <i>Executive Clock-Drawing Task</i> ; Test rysowania zegara
CMAI	ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i> ; Skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield
CMCS	ang. <i>Caregiver-rater modified Crichton Scale</i> ; Zmodyfikowana skala Crichton
COWAT	ang. <i>Controlled Oral Word Association Test</i> ; Test zdolności werbalnych oceniający płynność słowną literową
CPBQ	ang. <i>Caregiver Perceived Burden Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny obciążenia opiekuna
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CS24	ang. <i>24 week Completers Set</i> ; Populacja pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu w 24. tygodniu
CT	ang. <i>Computer Tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CUSPAD	ang. <i>Columbia University Scale for Psychopathology in AD</i> ; Skala oceny psychopatologii w chorobie Alzheimera opracowana na Uniwersytecie Kolumbia
DAD	ang. <i>Disability Assessment for Dementia Scale</i> ; Skala oceny niesprawności u pacjentów z demencją
D-KEFS	ang. <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i> ; Test płynności językowej
DEMQOL-Proxy	ang. <i>Dementia Quality of Life</i> ; Skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją
DMN	ang. <i>Default Mode Network</i> ; Ocena sieci standardowej aktywności mózgu
DRS	ang. <i>Dementia Rating Scale</i> ; Skala oceny nasilenia demencji
DS	ang. <i>Dependence Scale</i> ; Skala oceny zależności pacjenta od opiekuna
D-SC	ang. <i>D-Scale-of-Change</i> ; Skala oceny zmiany
DSM-IV-TR	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> ; Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMD	niem. <i>Explorationsmodul Demenz</i> ; Kwestionariusz psychometryczny oceny nasilenia demencji
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja pacjentów, dla których dostępny jest co najmniej 1 pomiar z zakresu skuteczności
FAST	ang. <i>Functional Assessment Staging Tool/Scale</i> ; Skala oceny zaawansowania choroby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG-PET	ang. <i>Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography</i> ; Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy
FDS	ang. <i>Full Data Set</i> ; Populacja pacjentów, dla których dostępny jest co najmniej 1 pomiar z zakresu skuteczności
FEP	ang. <i>Fully Evaluable Population</i> ; Populacja pacjentów spełniających warunki poddania analizie
FLCI	ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i> ; Skala oceny zdolności komunikacyjnych
GDS	ang. <i>Global Deterioration Scale</i> ; Skala Ogólnej Deterioracji
GHQ-12	ang. <i>General Health Questionnaire 12</i> ; Skala oceny jakości życia u opiekunów
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IADL	ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living scale</i> ; Skala oceny złożonych czynności życia codziennego
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IS	Istotna statystycznie różnica
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
LOCF	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> ; Analiza populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji
LSM	ang. <i>Least-Square Mean</i> ; Średnia najmniejszych kwadratów
MADRS	ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> ; Skala oceny nasilenia depresji według Montgomery-Asberg

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MENFIS	ang. <i>Mental Function Impairment Scale</i> ; Skala oceny pogorszenia stanu umysłowego
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mITT	ang. <i>modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MI	Mioinytol
MMRM	ang. <i>Mixed-Model Repeated Measures</i> ; Analiza powtarzanych pomiarów w mieszanym modelu
MMSE	ang. <i>Mini-Mental State Examination</i> ; Krótka skala oceny stanu umysłowego
M-NCAS	ang. <i>Modified Nursing Care Assessment Scale</i> ; Zmodyfikowana skala oceny opieki pielęgniarskiej
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NN	Liczba przypadków wystąpienia analizowanych punktów końcowych (ogółem)
nn	Liczba przypadków wystąpienia analizowanego punktu końcowego
NAA	N-acetylo-asparaginian
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NMDA	ang. <i>N-methyl-D-aspartate Acid</i> ; Kwas N-metylo-D-asparaginowy
NINCDS	ang. <i>National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke</i> ; Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych, Komunikacji i Udarów
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceniająca wiarygodność badań obserwacyjnych
NOSGER	ang. <i>Nurses' Observation for Geriatric Patients</i> ; Skala oceny pacjentów geriatrycznych dokonana przez pielęgniarki
NPI	ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i> ; Skala oceny objawów neuropsychicznych
NPI-NH	ang. <i>Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home</i> ; Skala oceny objawów neuropsychicznych – wersja dla ośrodków opieki
NRS	ang. <i>Neurobehavioural Rating Scale</i> ; Skala oceny objawów neurobehawioralnych
NS	Nieistotna statystycznie różnica
OC	ang. <i>Observed Cases</i> ; Populacja pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu i dla których są dostępne pomiary z zakresu skuteczności

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
OPT	ang. <i>Oral Production Test</i> ; Test oceny zdolności werbalnych
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
OT	ang. <i>Orientation Test</i> ; Test zdolności orientacji
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PC	ang. <i>Population Compatible</i> ; Populacja pacjentów, którzy wypełnili wymagania protokołu badania, poodani analizie
PDS	ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i> ; Skala oceny sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie
PP/PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PPS	ang. <i>Per Protocol Set</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PVFT	ang. <i>Phonemic Verbal Fluency Test</i> ; Test zdolności werbalnych – płynności fonemicznej
QUALID	ang. <i>Quality of Life in Late-Stage Dementia</i> ; Skala oceny jakości życia u pacjentów z zaawansowaną demencją
RAVLT	ang. <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> ; Test uczenia się 15 wyrazów Rey'a
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
ROSA	ang. <i>Relevant Outcome Scale for Alzheimer's Disease</i> ; Skala oceny względnych wyników u pacjentów z chorobą Alzheimera
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RUD	ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i> ; Skala oceny wykorzystania środków z zakresu ochrony zdrowia w przebiegu demencji
SATMED-Q	ang. <i>Self-Administration of Treatment Satisfaction for Medication Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny zadowolenia z samodzielnego stosowania leku
SBS	ang. <i>Social Behavior Scale</i> ; Skala oceny zachowań społecznych
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SC	ang. <i>Social Communication</i> ; Subskala skali ASHA FACS oceniająca zdolności komunikacyjne w kontekście interakcji społecznych
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SES	ang. <i>Safety Evaluation Set</i> ;

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Populacja pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa
SIB	ang. <i>Severe Impairment Battery</i> ; Skala oceny zaburzeń poznawczych
SIT	ang. <i>Stroop Interference Test</i> ; Test interferencji Stroop'a
SMD	ang. <i>Standardized Mean Difference</i> ; Wystandaryzowana różnica w średnich wartościach; "standaryzowana średnia różnica"
SMMSE	ang. <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i> ; Wystandaryzowana krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego
TEAE	ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> ; Działania niepożądane występujące w trakcie terapii
TE4D	ang. <i>Test for Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression</i> ; Test pozwalający na wczesne wykrycie początków demencji, różnicujący względem depresji
TMT	ang. <i>Trail-Making Test</i> ; Test polegający na łączeniu punktów
TPCT	ang. <i>Ten Point-Clock Drawing Test</i> ; Test rysowania zegara
UPDRS	ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> ; Skala oceny nasilenia choroby Parkinsona
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno-analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [419]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) względem chlorowodoru donepezylu, rywastygminy, placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [417], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [418] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [419].
- II. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej. Natomiast, zidentyfikowano badania kliniczne z zastosowaniem memantyny w analizowanym wskazaniu w postaci tabletek powlekanych. Z tego powodu uwzględniono randomizowane badanie kliniczne dotyczące biorównoważności memantyny podawanej w tej samej dawce (20 mg/dobę) w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej oraz tabletek powlekanych podawanych w populacji zdrowych ochotników [96], dostarczone przez Zamawiającego opracowanie. Wyniki uzyskane przez ochotników stosujących memantynę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej były **porównywalne** ($p > 0,05$) względem wyników uzyskanych przez osoby stosujące memantynę w formie tabletek powlekanych w zakresie takich parametrów jak: maksymalne stężenie leku w osoczu krwi i wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do 72 godzin po przyjęciu leku. **Podsumowując**, uzyskane wyniki wskazują na biorównoważność memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i tabletek powlekanych.
- III. Ze względu na fakt, że w wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych, w których stosowano memantynę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz na wykazanie biorównoważności memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych [96], w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania z zastosowaniem memantyny w postaci tabletek powlekanych. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 22 randomizowane badania kliniczne [1]-[18], [56]-[57], [73]-[95] (opisane w 43 referencjach), 42 badania o niższej wiarygodności [97]-[152] (opisane w 56 referencjach), 9 badań nieopublikowanych [153]-[161], 5 publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [162]-[166], 88 opracowań (badań) wtórnych [167]-[261] (opisanych w 95 referencjach).
- IV. Efektywność kliniczna (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) memantyny stosowanej w monoterapii
- Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo:**
- w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10]:
 - **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawia** wyniki w skalach: CIBIC-Plus (ocena zdolności pacjentów do pojmowania), ADCS-ADL₁₉ (ocena sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności) – meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy LOCF [6] i [10], SIB (ocena nasilenia zaburzeń poznawczych) – meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy OC [6], [8] i [10] w okresie obserwacji 24-28 tygodni, SMMSE (ocena stanu umysłowego) i BADLS (ocena funkcjonowania w życiu codziennym) [2] w okresie obserwacji 52 tygodni,
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na wyniki w skalach: SIB – meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy LOCF [6] i [10], CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉ – meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy OC [6] i [10] w okresie obserwacji 24-28 tygodni,

- o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko: rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych – meta-analiza [6] i [10] w okresie obserwacji 24-28 tygodni oraz zgonu [1], [2] w okresie obserwacji 52 tygodni,
- w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [15]:
 - o **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **poprawia** wyniki w skalach: ADAS-cog (ocena zdolności poznawczych) i CIBIC-Plus w ramach analizy LOCF [11], CIBIC-Plus w ramach analizy OC [11] w okresie obserwacji 24 tygodni,
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki w skalach: ADAS-cog – w ramach analizy OC [11], [13] i CIBIC-Plus w ramach analizy OC [13] w okresie obserwacji 24 tygodni oraz na objętość mózgu i hipokampa [15] w okresie obserwacji 52 tygodni,
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko: zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych – meta-analiza [11], [13] w okresie obserwacji 24 tygodni,
 - o **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **zwiększa** ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu – meta-analiza [11], [13] w okresie obserwacji 24 tygodni.

Analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna**:

- **w bezpośrednim porównaniu do donepezylu** (ocena wpływu leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz ocena profilu bezpieczeństwa) [73]:
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki w skalach: NPI i BEHAVE-AD (ocena objawów behawioralnych) w ramach analizy LOCF,
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko: rezygnacji z udziału w badaniu, odpowiedzi na leczenie (poprawa w skalach NPI i BEHAVE-AD), ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i zgonów,
- w okresie obserwacji 12 miesięcy w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,
- **w pośrednim porównaniu do donepezylu (poprzez wspólny komparator – placebo**; ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny oraz ocena profilu bezpieczeństwa) [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18]:
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki w skalach ADAS-cog i CIBIC-Plus [11], [13] vs [16] (zarówno w porównaniu do donepezylu w dawce 5 mg/dobę, jak i 10 mg/dobę),
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [16], zgonu [11], [13] vs [16] i ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [16] (w porównaniu do donepezylu w dawce 5 mg/dobę) oraz na ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [16], [17] oraz ryzyka wystąpienia: zgonu [11], [13] vs [16], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [16], działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [17] (w porównaniu do donepezylu w dawce 10 mg/dobę),
 - o **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **zwiększa** ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [18] (w porównaniu do donepezylu w dawce 5 mg/dobę),

w okresie obserwacji 24 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna**:

- **w bezpośrednim porównaniu do rywastygminy** (ocena wpływu leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz ocena profilu bezpieczeństwa) [73]:
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki w skalach: NPI i BEHAVE-AD (ocena objawów behawioralnych) w ramach analizy LOCF,
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko: rezygnacji z udziału w badaniu, odpowiedzi na leczenie (poprawa w skalach NPI i BEHAVE-AD), ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i zgonów,
- w okresie obserwacji 12 miesięcy w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,

- **w pośrednim porównaniu do rywastygminy (poprzez wspólny komparator – placebo;** ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny oraz ocena profilu bezpieczeństwa) [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57]:
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki w skalach: ADAS-cog w ramach analizy LOCF [11] vs [56], [57] i CIBIC-Plus w ramach analizy LOCF [11] vs [57] oraz ADAS-cog w ramach analizy OC [11] vs [57] i CIBIC-Plus w ramach analizy OC [11] vs [57],
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko: rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych [11], [13] vs [56], [57],
 - **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **zwiększa** ryzyko działań niepożądanych [11], [13] vs [56], [57],w okresie obserwacji 24 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

V. Efektywność kliniczna (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) memantyny stosowanej w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE)

Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem:**

- w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74]-[79]:
 - **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **poprawia** wyniki w skalach: SIB i ADCS-ADL₁₉ w ramach analiz LOCF i OC [74] (według obliczeń autorów analizy w oparciu o dane dla analizy LOCF pacjenci z porównywanych grup uzyskali podobny wynik w skali ADCS-ADL₁₉) w okresie obserwacji 24 tygodni,
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko: rezygnacji z udziału w badaniu, działań niepożądanych [74] w okresie obserwacji 24 tygodni,
- w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [80]-[81]:
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki w skali ADAS-cog i stosunek N-acetylo-asparagianinu (NAA) do kreatyny w okresie obserwacji 54 tygodni.

Analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą, galantaminą):**

- w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [82], [83]-[84], [85]-[86]:
 - powoduje **istotny statystycznie** ($p<0,05$) **wzrost** aktywności w sieci standardowej aktywności mózgu (DMN) w przedlinku względem wartości wstępnych w grupie leczonej memantyną oraz **nie wykazuje istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** względem wartości wstępnych w grupie otrzymującej placebo [82] w okresie obserwacji 6 miesięcy,
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki testów zdolności poznawczych [82] w okresie obserwacji 6 miesięcy, na wyniki w skalach NPI i SIB w ramach analizy LOCF [83] w okresie obserwacji 24 tygodni, na wyniki w skali CMAI (ocena pobudzenia) w ramach analizy LOCF [85] w okresie obserwacji 12 tygodni,
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ryzyko: rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych [83]-[84] w okresie obserwacji 24 tygodni oraz rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu [85] w okresie obserwacji 12 tygodni,
- w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]:
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na wyniki w skalach: ADAS-cog i CIBIC-Plus w ramach analizy LOCF i OC [87] w okresie obserwacji 24 tygodni, ADCS-ADL₂₃, MMSE, ADAS-cog, NPI, CAS (ocena obciążenia opiekuna) [92]-[95] w okresie obserwacji 2,27 lat (średnia), FLCI (ocena zdolności komunikacyjnych) w ramach analizy LOCF [90] w okresie obserwacji 12 tygodni oraz atrofii mózgu w ramach analizy OC [88]-[89] w okresie obserwacji 52 tygodni,

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko: rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych [87] w okresie obserwacji 24 tygodni, rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych [92]-[95] w okresie obserwacji 2,27 lat (średnia), rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [88]-[89] w okresie obserwacji 52 tygodni, rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych [90] w okresie obserwacji 12 tygodni.
- VI. Wyniki i wnioski autorów **badania o niższej wiarygodności** [97]-[152] potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa memantyny stosowanej w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
- VII. Publikacje uwzględnione w **dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa** [162]-[166] potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję memantyny stosowanej zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
- VIII. Wnioski Autorów **opracowań (badań) wtórnych** (meta-analiz, analiza zbiorczych, przeglądów systematycznych, raportów HTA) [167]-[261] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy, potwierdzając skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
- IX. **Podsumowując**, memantyna (chlorowoderek memantyny) stosowana w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy jest istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsza od placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, poprawiając zdolności poznawcze, sprawność oraz ogólny stan pacjentów. W ramach monoterapii memantyna była równie skuteczna w porównaniu do donepezylu oraz rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Memantyna była również dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa był jedynie nieco gorszy od placebo.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w porównaniu do wybranych komparatorów – donepezylu, rywastygminy, placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [417], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [418] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [419],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (nierandomizowane badania z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

Memantyna (chlorowoderek memantyny) zalecana jest do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [162], natomiast wybrane komparatory – donepezyl (chlorowoderek donepezylu) i rywastygmina zalecane są do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [421]-[445], [446]-[472]. Ze względu na występujące różnice w zarejestrowanych wskazaniach między interwencją wnioskowaną, a komparatorami, dokonano oddzielnego wyboru komparatora dla nasilenia umiarkowanego oraz ciężkiego choroby: **donepezyl, rywastygmina - umiarkowane nasilenie choroby Alzheimera, placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe - umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby Alzheimera.**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Natomiast, zidentyfikowano badania kliniczne z zastosowaniem memantyny w analizowanym wskazaniu w postaci tabletek powlekanych. Z powyższych względów do niniejszego opracowania włączono randomizowane badanie kliniczne oceniające biorównoważność memantyny podawanej w tej samej dawce (20 mg/dobę) w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej lub tabletek powlekanych w populacji zdrowych ochotników [96], które zostało dostarczone przez Zamawiającego opracowanie. Wyniki uzyskane przez ochotników stosujących memantynę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej były **porównywalne** ($p > 0,05$) względem wyników uzyskanych przez osoby stosujące memantynę w formie tabletek powlekanych w zakresie takich parametrów jak: maksymalne stężenie leku w osoczu krwi i wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do 72 godzin po przyjęciu leku. Zatem, uzyskane wyniki wskazują na **biorównoważność memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i tabletek powlekanych.**

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ze względu na fakt, że w wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których stosowano memantynę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz na wykazanie biorównoważności memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych [96], w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania z zastosowaniem memantyny w postaci tabletek powlekanych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 13 badań RCT z zastosowaniem memantyny i jej komparatorów w monoterapii:
 - 4 badania RCT [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu,
 - 3 badania RCT [11]-[12], [13]-[14], [15], w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,
 - 3 badania RCT [16], [17], [18], w których bezpośrednio porównano donepezyl z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, włączone do porównania pośredniego z memantyną z badaniami [11]-[12], [13]-[14],
 - 2 badania RCT [56], [57], w których bezpośrednio porównano rywastygminę z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, włączone do porównania pośredniego z memantyną z badaniami [11]-[12], [13]-[14],
 - 1 badanie RCT [73], w którym bezpośrednio porównano memantynę z donepezylem i rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (w badaniu [73] oceniano wpływ leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa stosowanych leków, z tego względu w niniejszym opracowaniu uwzględniono również wyniki porównań pośrednich memantyny z donepezylem i rywastygminą z zakresu oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny pacjentów oraz profil bezpieczeństwa analizowanych leków),
- 9 badań RCT z zastosowaniem memantyny w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE:
 - 2 badania RCT [74]-[79], [80]-[81], w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo, stosowanych w terapii skojarzonej z donepezylem, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu,
 - 3 badania RCT [82], [83]-[84], [85]-[86], w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo, stosowanych w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE (donepezylem, rywastygminą, galantaminą), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu,
 - 4 badania RCT [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95], w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo, stosowanych w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE (donepezylem, rywastygminą, galantaminą), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,
- 42 badania o niższej wiarygodności [97]-[152] (opisane w 54 referencjach) z zastosowaniem memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera,
- 5 publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa memantyny [162]-[166],
- 88 opracowań (badań) wtórnych [167]-[261] (opisanych w 95 referencjach) z zastosowaniem memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera,
- 9 badań nieopublikowanych [153]-[161] z zastosowaniem memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.

Wyniki:***Efektywność kliniczna (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) memantyny stosowanej w monoterapii******Memantyna (chlorowodorek memantyny) vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu – porównanie bezpośrednie***

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 4 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne, opisane w referencjach [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], na podstawie których porównano bezpośrednio zastosowanie memantyny względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Ze względu na zidentyfikowanie czterech badań klinicznych [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się możliwe w przypadku badań [6]-[7], [8]-[9], [10] ze względu na: podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badanie [1]-[5] nie włączono do meta-analizy z powodu dłuższego okresu leczenia i obserwacji (52 tygodnie). W badaniu [1]-[5] okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie, w badaniu [6]-[7] okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, a w badaniach [8]-[9] i [10] okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniach [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162] do stosowania w analizowanym wskazaniu.

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo wiąże się z:**

- **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 (analiza LOCF) - meta-analiza wyników dwóch badań przedstawionych w referencjach [6] i [10],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali SIB** oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych (analiza OC) - meta-analiza wyników trzech badań przedstawionych w referencjach [6], [8], [10],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali FAST** oceniającej zaawansowanie choroby (analiza OC) - meta-analiza wyników dwóch badań przedstawionych w referencjach [6], [10],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **niższym** spadkiem tempa metabolizmu glukozy w częściach mózgu bardziej narażonych na zmiany spowodowane postępowaniem choroby Alzheimera [8],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali SMMSE** oceniającej stan umysłowy pacjentów i **w skali BADLS** oceniającej funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym [2],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem rezygnacji** z udziału w badaniu (ogółem) - meta-analiza wyników 3 badań przedstawionych w referencjach [6], [8], [10],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem rezygnacji** z udziału w badaniu (ogółem) [1],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem rezygnacji** z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [10],
- **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 (analiza LOCF) - meta-analiza wyników dwóch badań przedstawionych w referencjach [6] i [10],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów i GDS oceniającej pogorszenie stanu pacjentów (analiza LOCF) [6], BGP oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki (analiza LOCF) [10],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania (analiza OC) [6], [10], ADCS-ADL₁₉ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności (analiza OC) [6], [10], MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów (analiza OC) [6], [8], NPI oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów (analiza OC) [6], [8], [10],

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: GDS oceniającej pogorszenie stanu pacjentów i RUD oceniającej obciążenie opiekunów (analiza OC) [6], BGP oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki (analiza OC) [10] oraz ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów (analiza OC) [8],
- **brakim istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w pomiarach: stężenia białka T-tau, białka P-tau₁₈₁, amyloidu $\beta 40$ i amyloidu $\beta 42$ (analiza OC) [8],
- **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 [2].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** wystąpienia pobudzenia - meta-analiza wyników 2 badań przedstawionych w referencjach [6], [10],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** wystąpienia bólu głowy [10],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych [10],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzykiem wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych (ogółem), zakażenia dróg moczowych, biegunki, bezsenności - meta-analiza wyników 2 badań przedstawionych w referencjach [6], [10],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia: nietrzymania moczu [6], leku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypo-podobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zaparć [10],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** zgonu [1], [2].

Memantyna (chlorowodorek memantyny) vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne opisane w referencjach [11]-[12], [13]-[14], [15], na podstawie którego porównano bezpośrednio zastosowanie memantyny względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ze względu na identyfikację trzech badań klinicznych [11]-[12], [13]-[14], [15], Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Ostatecznie agregacja wyników okazała się możliwa w przypadku badań [11]-[12], [13]-[14], ze względu na: podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badania [15] nie włączono do meta-analizy z powodu istotnie dłuższego okresu leczenia i obserwacji (52 tygodnie). Okres obserwacji w badaniach [11]-[12], [13]-[14] wyniósł 24 tygodnie, a w badaniu [15] okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie. Zastosowana w badaniach [11]-[12], [13]-[14], [15] dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162] do stosowania w analizowanym wskazaniu.

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali ADAS-cog** oceniającej zdolności poznawcze pacjentów i **w skali CIBIC-Plus** oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania oraz **w skali NIP** oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów (analiza LOCF) [11],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali CIBIC-Plus** oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania (analiza OC) [11],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem** pacjentów odpowiadających na leczenie w 12. i 18. tygodniu obserwacji (analiza OC) [13],

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem** w subskali oceniającej funkcje językowe (ogółem) oraz w ocenie języka mówionego, porównaniach, odszukiwania słów, w subskali oceniającej pamięć (ogółem) oraz w ocenie orientacji i w teście zapamiętywania instrukcji [12],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia - meta-analiza wyników dwóch badań przedstawionych w referencjach [11], [13],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu [15],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności (analiza LOCF) [11],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów (analiza OC) [11], [13], CIBIC-Plus oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania
- w badaniu (analiza OC) [13], ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności (analiza OC) [11], [13] i NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów (analiza OC) [11], [13],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie w 4. i 24. tygodniu obserwacji (analiza OC) [13],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w ocenie wykonywania poleceń, przypominania słów, nazywania obiektów oraz palców, rozpoznawania słów, w subskali oceniającej prakseje: ogółem, konstrukcyjne i ideacyjne [12],
- **porównywalnymi** ($p > 0,05$) zmianami w objętości mózgu oraz hipokampa [15].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych [11],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych - meta-analiza wyników dwóch badań przedstawionych w referencjach [11], [13],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia senności i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ [11],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy - meta-analiza wyników dwóch badań przedstawionych w referencjach [11], [13],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi o $\geq 10,7$ [11], nieżyty nosa [13].

Memantyna (chlorowodorek memantyny) vs donepezyl (chlorowodorek donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu – porównanie bezpośrednie/ pośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące memantynę z donepezylem w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Jednak, w badaniu [73] oceniano jedynie wpływ leczenia memantyną lub donepezylem na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa obu leków. W związku z powyższym zdecydowano o uzupełnieniu wyników bezpośredniego porównania memantyny z donepezylem w zakresie oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny oraz profil bezpieczeństwa obu leków w analizowanym wskazaniu i przeprowadzeniu porównania pośredniego. W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono badania, w których porównywano memantynę z placebo [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], [11]-[12], [13]-[14], [15] oraz donepezyl z placebo [16], [17], [18], [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54]-[55]. Porównanie pośrednie memantyny z donepezylem było możliwe poprzez wspólny komparator (placebo) w przypadku badań [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18] ze względu na ich dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych. Okres obserwacji w uwzględnionych badaniach [11]-[12], [13]-[14], [16], [17], [18] wyniósł 24 tygodnie, a w badaniu [73] wyniósł 12 miesięcy. Zastosowana w badaniach [11]-[12], [13]-[14] oraz [73] dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę i była zgodna z

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162] do stosowania w analizowanym wskazaniu. Natomiast, w badaniu [18] dawka donepezylu wyniosła 5 mg/dobę, w badaniach [17] i [73] – 10 mg/dobę, a w badaniu [16] – 5 lub 10 mg/dobę. Obie dawki donepezylu 5 i 10 mg/dobę są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowoderek donepezylu [421]-[445] do stosowania w analizowanym wskazaniu.

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **memantyna**:

• **w bezpośrednim porównaniu do donepezylu (w dawce 10 mg/dobę) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: NPI i BEHAVE-AD (ocena objawów behawioralnych) w ramach analizy LOCF [73],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większą redukcją** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: urojenia, pobudzenie/ agresja oraz z zastosowaniem skali BEHAVE-AD w zakresie domen: poglądy urojeniowe i paranoidalne, omamy, agresja [73],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszą redukcją** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: depresja/ dysforia, apatia, drażliwość/ chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego [73],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania oraz z zastosowaniem skali BEHAVE-AD w zakresie domen: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie [73],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem: rezygnacji z udziału w badaniu, odpowiedzi na leczenie - poprawa wyników uzyskanych w skalach NPI i BEHAVE-AD [73],

w okresie obserwacji 12 miesięcy w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,

• **w pośrednim porównaniu do donepezylu (w dawce 5 mg/dobę lub 10 mg/dobę) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADAS-cog i CIBIC-Plus (analiza LOCF) [11], [13] vs [16],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu [11], [13] vs [16], [17],

w okresie obserwacji 24 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **memantyna**:

• **w bezpośrednim porównaniu do donepezylu (w dawce 10 mg/dobę) wiąże się z:**

- **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) i zgonów [73],

w okresie obserwacji 12 miesięcy w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,

• **w pośrednim porównaniu do donepezylu:**

- **w dawce 5 mg/dobę wiąże się z:**
 - **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [18],
 - **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [16], ryzyka wystąpienia: zgonu [11], [13] vs [16], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [16], zawrotów głowy [11], [13] vs [16] bólu głowy [11], [13] vs [18] lub nieżyty nosa [13] vs [16],
- **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 [11], [13] vs [16], [17], ryzyka wystąpienia: zgonu [11], [13] vs [16], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [16], działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [17], zawrotów głowy [11], [13] vs [16] lub nieżyty nosa [13] vs [16],

w okresie obserwacji 24 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Memantyna (chlorowoderek memantyny) vs rywastygmina w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu – porównanie bezpośrednie/ pośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące memantynę z rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Jednak, w badaniu [73] oceniano jedynie wpływ leczenia memantyną lub rywastygminą na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa obu leków. W związku z powyższym zdecydowano o uzupełnieniu wyników bezpośredniego porównania memantyny z rywastygminą w zakresie oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny oraz profil bezpieczeństwa obu leków i przeprowadzeniu porównania pośredniego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badania, w których porównywano memantynę z placebo [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], [11]-[12], [13]-[14], [15] oraz rywastygminę z placebo [57], [56], [58], [59], [60], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]. Porównanie pośrednie memantyny z rywastygminą było możliwe poprzez wspólny komparator - placebo w przypadku badań [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57] ze względu na ich dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych. Okres obserwacji we włączonych badaniach [11]-[12], [13]-[14], [56] wyniósł 24 tygodnie, w badaniu [57] wyniósł 26 tygodni, a w badaniu [73] wyniósł 12 miesięcy. Zastosowana w badaniach [11]-[12], [13]-[14] oraz [73] dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162] do stosowania w analizowanym wskazaniu. Natomiast, zastosowana w badaniach [56], [57] dawka rywastygminy wyniosła odpowiednio 3-12 mg/dobę (średnia 9,7 mg/dobę, SD: 3,4 mg/dobę) oraz 2-12 mg/dobę (średnia 8,9 mg/dobę, SD: 2,93 mg/dobę), a w badaniu [73] wyniosła 12 mg/dobę (średnia) i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających rywastygminę [446]-[472] do stosowania w analizowanym wskazaniu.

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **memantyna:**

• **w bezpośrednim porównaniu do rywastygminy wiąże się z:**

- o **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: NPI i BEHAVE-AD (ocena objawów behawioralnych) w ramach analizy LOCF [73],
- o **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większą redukcją** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: urojenia, depresja/ dysforia, apatia, odhamowanie oraz z zastosowaniem skali BEHAVE-AD w zakresie domen: poglądy urojeniowe i paranoidalne [73],
- o **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszą redukcją** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: depresja/ dysforia, apatia, drażliwość/ chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego [73],
- o **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: pobudzenie/ agresja, euforia, drażliwość/ chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania oraz z zastosowaniem skali BEHAVE-AD w zakresie domen: omamy, zaburzenia afektywne [73],
- o **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem: rezygnacji z udziału w badaniu, odpowiedzi na leczenie - poprawa wyników uzyskanych w skalach NPI i BEHAVE-AD [73],

w okresie obserwacji 12 miesięcy w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,

• **w pośrednim porównaniu do rywastygminy wiąże się z:**

- o **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia - porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11], [13] vs [56], [57],
- o **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11] vs [56], [57]), CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11] vs [57]), ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11] vs [56]), NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11] vs [56]) – analiza LOCF,

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- o **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11] vs [57]), CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11] vs [57]) – analiza OC,

w okresie obserwacji 24-26 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **memantyna:**

- **w bezpośrednim porównaniu do rywastygminy wiąże się z:**

- o **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) i zgonów [73],

w okresie obserwacji 12 miesięcy w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,

- **w pośrednim porównaniu do rywastygminy wiąże się z:**

- o **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) oraz zawrotów głowy (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11], [13] vs [56], [57]),
- o **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 (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11], [13] vs [56], [57]), pobudzenia (porównanie pośrednie wyników badań przedstawionych w referencjach [11], [13] vs [57])

w okresie obserwacji 24-26 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Efektywność kliniczna (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) memantyny stosowanej w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE)

Memantyna (chlorowoderek memantyny) + donepezyl (chlorowoderek donepezylu) vs placebo + donepezyl (chlorowoderek donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne, na podstawie których porównano bezpośrednio zastosowanie memantyny względem placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w badaniu [74]-[79] oraz o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w badaniu [80]-[81]. Ze względu na różnice dotyczące: nasilenia choroby Alzheimera, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych nie przeprowadzono meta-analizy wyników obu badań [74]-[79], [80]-[81]. Okres obserwacji w badaniu [74]-[79] wyniósł 24 tygodnie, a w badaniu [80]-[81] okres obserwacji wyniósł 54 tygodnie. Zastosowana w obu badaniach [74]-[79], [80]-[81] dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162] do stosowania leku w analizowanym wskazaniu. Natomiast dawka donepezylu wyniosła 5-10 mg/dobę w badaniu [74]-[79], a w badaniu [80]-[81] nie podano w jakich dawkach stosowano donepezyl. Dawka donepezylu w zakresie 5-10 mg/dobę była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowoderek donepezylu [421]-[445] do stosowania leku w analizowanym wskazaniu.

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w badaniu [74]-[79] **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) [74],
- **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 (analiza LOCF i OC) [74], [76],

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, u których stwierdzono poprawę lub brak zmian w skali CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania (analiza LOCF) [74],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy osiągnęli poprawę w skali SIB: poprawa > 0 punktów i poprawa ≥ 8 punktów (analiza OC) [75],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem** uzyskanym w domenach skali ADCS-ADL₁₉: dbania o wygląd, odnajdowania przedmiotów i oglądania telewizji (analiza OC) [78],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem** uzyskanym w subskalach skali ADCS-ADL₁₉ dotyczących znacznej sprawności i niezależności od opiekuna (według obliczeń Autorów analizy różnica między porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie) (analiza OC) [78],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem** uzyskanym w domenach skali SIB: pamięci (według obliczeń Autorów analizy różnica między porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie), słownictwa i prakcji (analiza LOCF i OC) [77],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem** uzyskanym w subskalach skali SIB dotyczących oceny pamięci, słownictwa i prakcji (analiza LOCF i OC) [77],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy zachowywali samodzielność (analiza LOCF $p = 0,03$) [79],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [74],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem subskali NPI oceniającej obciążenie opiekuna pacjenta (analiza LOCF i OC) [74], [76],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w skali SIB: poprawa ≥ 4 punktów i poprawa ≥ 12 punktów (według obliczeń Autorów analizy różnica między porównywanymi grupami była istotna statystycznie) (analiza OC) [75],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych w następujących domenach skali ADCS-ADL₁₉: jedzenie, chodzenie, korzystanie z toalety, kąpiel, ubieranie, korzystanie z telefonu, rozmawianie, sprzątanie ze stołu, przygotowywanie napoju, układanie stosu, przebywanie poza domem, bycie pozostawianym samotnie, odkręcanie kranu, zakręcanie kranu, włączanie światła, wyłączenie światła oraz w wynikach uzyskanych w subskalach skali ADCS-ADL₁₉ dotyczących sprawności w wykonywaniu codziennych czynności i prostych czynności motorycznych/ prakcji (analiza OC) [78],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych w następujących domenach skali SIB: interakcji społecznych, orientacji, uwagi, zdolności wzrokowo-przestrzennych, konstruowania, reagowania na imię (analiza LOCF i OC) [77],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów, którzy zachowywali samodzielność (analiza OC) [79].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w badaniu [74]-[79] **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia dezorientacji [74],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** wystąpienia nudności [74],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypo-podobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zaparc [74].

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w badaniu [80]-[81] **wiąże się z:**

- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem),
- **brakiem istotnej statystycznie** ($p > 0,05$) **różnicy** w odniesieniu do uzyskanej oceny w skali ADAS-cog mierzącej zdolności poznawcze pacjentów oraz analizowanego stosunku N-acetylo-asparagianu (NAA) do kreatyny.

W badaniu [80]-[81] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Memantyna (chlorowoderek memantyny) + inhibitor ChE (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina, galantamina) vs placebo + inhibitor ChE (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina, galantamina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 7 wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, na podstawie których porównano bezpośrednio zastosowanie memantyny względem placebo w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą, galantaminą) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W badaniach [82], [87], [92]-[95] wszyscy pacjenci leczeni byli w ramach terapii skojarzonej, w badaniu [83]-[84] jedynie 9/182 (4,9%*) pacjentów leczonych memantyną i 6/187 (3,2%*) chorych otrzymujących placebo nie stosowało inhibitorów ChE, a w pozostałych badaniach jedynie część pacjentów była leczona w ramach terapii skojarzonej, a część stosowała memantynę lub placebo w monoterapii (w badaniu [85]-[86] 14/72 (19,4%*) pacjentów leczonych memantyną i 18/77 (23,4%*) chorych otrzymujących placebo stosowało inhibitory ChE, w badaniu [88]-[89] 96/133 (72,2%*) pacjentów leczonych memantyną i 102/142 (71,8%*) chorych otrzymujących placebo stosowało inhibitory ChE, natomiast w badaniu [90]-[91] 72/135 (55,3%*) pacjentów leczonych memantyną i 68/129 (52,7%*) chorych otrzymujących placebo stosowało inhibitory ChE). W badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86] uczestniczyli pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w badaniach [88]-[89], [90]-[91] - pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, a w badaniach [87], [92]-[95] - pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ze względu na znaczące różnice dotyczące: nasilenia choroby Alzheimera, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe nie przeprowadzono agregacji wyników badań [82], [83]-[84], [87], [92]-[95] oraz badań [85]-[86], [88]-[89], [90]-[91]. Okres obserwacji w badaniu [82] wyniósł 6 miesięcy, w badaniach [83]-[84] i [87] – 24 tygodnie, w badaniu [92]-[95] 48 miesięcy (średnia 2,27 lat), w badaniach [85]-[86] i [90]-[91] – 12 tygodni, a w badaniu [88]-[89] – 52 tygodnie. Zastosowana dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę we wszystkich badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162] do stosowania leku w analizowanym wskazaniu. Brak danych dotyczących stosowanych inhibitorów cholinesterazy i ich dawek w badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86], [90]-[91], [92]-[95]. Natomiast, w badaniu [87] donepezyl stosowano w dawce 5 lub 10 mg/dobę, rywastygminę - w dawkach 6, 9 lub 12 mg/dobę, a galantaminę w dawce 16 lub 24 mg/dobę, a w badaniu [88]-[89] średnia dawka donepezylu wyniosła 8,1 mg/dobę w grupie badanej leczonej memantyną i 9,2 mg/dobę w grupie kontrolnej otrzymującej placebo, średnia dawka rywastygminy wyniosła 8,7 mg/dobę w grupie badanej i 8,0 mg/dobę w grupie kontrolnej, a średnia dawka galantaminy wyniosła 21,6 mg/dobę w grupie badanej i 20,0 mg/dobę w grupie kontrolnej. Zastosowane dawki inhibitorów ChE w badaniach [87], [88]-[89] były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowoderek donepezylu [421]-[445], rywastygminę [446]-[472], lub galantaminę [473], do stosowania leków w analizowanym wskazaniu.

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86] **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali NIP** oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów, **w skali SIB** oceniającej zaburzenia poznawcze, **w skali SMMSE** oceniającej stan umysłowy pacjentów (analiza LOCF) [85], **w skali ADCS-ADL₁₉** oceniającej sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, CMAI oceniającej pobudzenie (analiza OC) [83]-[84] (według obliczeń autorów analizy różnica nie była istotna statystycznie),

- **brakiem istotnej statystycznie** ($p>0,05$) **różnicy** w odniesieniu do oceny: w skali MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów, niewerbalnego rozumowania w teście Raven's Coloured Progressive Matrices, zdolności konstruowania w teście Rey-Osterich complex figure copy (według obliczeń Autorów analiza różnica między porównywanymi grupami była istotna statystycznie), uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT łączenia punktów, zdolności werbalnych (płynności semantycznej i literowej oraz w zdolności rozumienia w teście Token), pamięci krótko- i długotrwałej (przypominanie opowieści, przypominanie złożonej figury w teście Rey-Osterich, przypominanie cyfr w teście digit span, test pojemności pamięci przestrzennej) [82],
- **porównywalnym** ($p>0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) [83], [85],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w zakresie zamian w ocenie w skali: NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych, SIB oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych, CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania (analiza LOCF),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: CMAI oceniającej pobudzenie pacjentów i CGI-C oceniającej ogólny stan pacjenta (analiza LOCF) [85].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86] **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **mniejszym ryzykiem** wystąpienia omamów [85],
- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: poważnych działań niepożądanych (ogółem), poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, upadku [83]-[84],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, spadku masy ciała, senności, nudności, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała [83]-[84],
- **brakiem istotnej statystycznie** ($p>0,05$) **różnicy** w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: bólu głowy, zmęczenia, senności, dezorientacji, zaparć, wymiotów, zawrotów głowy, zaburzeń chodu oraz zgonu [85].

W badaniu [82] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w badaniach [88]-[89], [90]-[91] **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **lepszym wynikiem w skali ASHA FACS** uwzględniającej dwie subskale SC i CBN oceniające komunikację społeczną oraz komunikację podstawowych potrzeb [90],
- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy osiągnęli poprawę ocenianą w skali CGI-C mierzącą ogólny stan pacjenta (obliczenie przeprowadzone przez Autorów analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami) [90],
- **porównywalnym** ($p>0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) i ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [88],
- **porównywalnym** ($p>0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) [90],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem testów zdolności poznawczych: COWAT, CFT, Stroop C, Stroop I, ADAS-cog-OT oraz skal: MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów i NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych [88]-[89],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w zakresie oceny atrofii mózgu: ogółem, w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej, zmian w objętości hipokampa i rocznego tempa atrofii mózgu oraz hipokampa [88]-[89],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w skali FLCI oceniającej zdolności komunikacyjne pacjentów [90],

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów, u których stwierdzono brak zmian lub pogorszenie oceny w skali CGI-C [90].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w badaniach [88]-[89], [90]-[91] **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (ogółem) i pobudzenia [90],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: zaburzeń układu nerwowego (ogółem), zawrotów głowy, zaburzeń psychicznych (ogółem), pobudzenia, wzrostu masy ciała $> 7\%$ [88]-[89],
- **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), działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem), poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, bólu głowy, upadku, zakażenia dróg moczowych, biegunki, spadku masy ciała $> 7\%$ [88]-[89],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia: zgonu, działań niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, upadku, nadciśnienia, obrzęku obwodowego, bólu głowy, niepokoju, biegunki, nudności, omdlenia, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnej zmiany ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg [90]

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w badaniach [87], [92]-[95] **wiąże się z:**

- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) [87], [93] i ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [87],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania, ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze, ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności, NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych, MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów (analiza LOCF i OC) [87],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADCS-ADL₂₃, MMSE, ADAS-cog, NPI, CAS oceniającej obciążenie opiekunów [93].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie memantyny w porównaniu do zastosowania placebo w ramach terapii skojarzonej z donepezylem** w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w badaniach [87], [92]-[95] **wiąże się z:**

- **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), upadku, zranienia, pobudzenia, zawrotów głowy, objawów grypo-podobnych, depresji, zaburzeń chodu, biegunki, dezorientacji, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenia, nadciśnienia, wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych [87],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych (ogółem), w tym upadków i krwawień, ciężkich działań niepożądanych (ogółem), w tym upadków, krwawień, zapaleń płuc i zakażeń dróg moczowych, zgonów (z jakiegokolwiek przyczyny), zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych, zaburzeń ucha i błędnika, zaburzeń oka, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, konieczności badań diagnostycznych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń układu nerwowego,

zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, niestosowania się do zaleceń leczenia, konieczności procedur medycznych i chirurgicznych, zaburzeń naczyniowych [93], [95],

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych uznanych za ciężkie [93], [95].

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badań o niższej wiarygodności** [97]-[152] potwierdzają skuteczność kliniczną memantyny w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z inhibitorami ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu również w długim okresie czasu. Ponadto, memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [162]-[166] potwierdzają, że memantyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów z chorobą Alzheimera, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, wywołując zwykle łagodne lub umiarkowane działania niepożądane, które mijają z czasem i pojawiają się na początku leczenia lub gdy dawka leku jest zwiększana.

Opracowania (badania) wtórne:

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [167]-[261], które dotyczyły zastosowania memantyny (chlorowodoru memantyny) w porównaniu do donepezylu, rywastygminy, placebo/braku leczenia/leczenia objawowego w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [167]-[261] potwierdzają wnioski uzyskane w niniejszej analizie, że memantyna jest skuteczna w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu i dobrze tolerowana, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE.

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, memantyna (chlorowodorek memantyny) stosowana w monoterapii lub w terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowodorkiem donepezylu) była istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsza od placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu od łagodnego do ciężkiego. Wyniki uwzględnionych w niniejszej analizie badań klinicznych wykazały, że memantyna poprawiła zdolności poznawcze i komunikacyjne, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności oraz ogólny stan kliniczny pacjentów. Natomiast, memantyna (chlorowodorek memantyny) stosowana w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą, galantaminą) była porównywalnie skuteczna względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Memantyna była również dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa był jedynie nieco gorszy od placebo. Ponadto, memantyna była równie skuteczna w porównaniu do donepezylu oraz rywastygminy, ale nieco gorzej tolerowana, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zatem, korzyści wynikające ze stosowania memantyny w zakresie stabilizacji choroby przeważają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które zwykle są łagodne lub umiarkowane w nasileniu i przemijające.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

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

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

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

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

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

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 31.10.-12.06.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 31.10.-12.06.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

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

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

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

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

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

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

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

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych

odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

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

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

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

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

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [532] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

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

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

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

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) [536], rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* [418] oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [417]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [533]-[535].

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

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

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

Dane jakościowe:

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

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami [503], [505], [506].

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [510].

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

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

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

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

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

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

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

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

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [525]-[531].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [527] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, że wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [528]-[531].

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

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

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

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

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

, gdzie:

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

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

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

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

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i,j}$ z powyższego wzoru).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej [500]-[509].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

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

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

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

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

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

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

- skuteczność kliniczna:
 - ocena zdolności poznawczych,
 - ocena codziennego funkcjonowania,
 - ocena zachowania,
 - ogólna ocena kliniczna,
 - ocena zmian w mózgu,
 - rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności leczenia,
 - jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - działań niepożądanych związanych/ podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu.

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności. Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

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

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Memantyna vs placebo	Bezpośrednie	-	[1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna vs placebo	Bezpośrednie	-	[11]-[12], [13]-[14], [15]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna vs donepezyl	Bezpośrednie	-	[73]^
		Pośrednie	Placebo	[11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna vs rywastygmina	Bezpośrednie	-	[73]^
		Pośrednie	Placebo	[11]-[12], [13]-[14] vs [56]-[57]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl	Bezpośrednie	-	[74]-[79]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl	Bezpośrednie	-	[80]-[81]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Memantyna + inhibitor ChE vs placebo + inhibitor ChE	Bezpośrednie	-	[82], [83]-[84], [85]-[86]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	Memantyna + inhibitor ChE vs placebo + inhibitor ChE	Bezpośrednie	-	[87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]
Badanie biorównoważności memantyny				
Zdrowi ochotnicy	Memantyna w tabletkach rozpadających się w jamie ustnej vs memantyna w	Bezpośrednie	-	[96]

		tabletkach powlekanych		
Badania o niższej wiarygodności				
Randomizowane badania kliniczne (niespełniające w pełni założeń analizy)				
Pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu		Memantyna vs donepezyl	Bezpośrednie	- [100]
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu		Memantyna	Bezpośrednie	- [101], [102]
Badania kliniczne z grupą kontrolną - prospektywne				
Pacjenci z chorobą Alzheimera		Memantyna	Bezpośrednie	- [103]
		Memantyna vs donepezyl vs rywastygmina	Bezpośrednie	- [104]
		Memantyna + inhibitory ChE vs inhibitory ChE vs brak leczenia	Bezpośrednie	- [105]-[107], [108]
		Memantyna vs inhibitory ChE vs brak leczenia	Bezpośrednie	- [109]-[110], [111]
		Memantyna + rywastygmina vs placebo	Bezpośrednie	- [112]-[113]
Badania kliniczne z grupą kontrolną - retrospektywne				
Pacjenci z chorobą Alzheimera		Memantyna vs donepezyl vs memantyna + inhibitory ChE	Bezpośrednie	- [143]
		Memantyna	Bezpośrednie	- [142]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Porównanie	Referencja
Badania kliniczne bez grupy kontrolnej				
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Kontynuacje badań RCT		Memantyna	[97], [98], [99]
	Bez grupy kontrolnej – prospektywne		Memantyna	[114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140]
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne		Memantyna	[141]
	Opis przypadku/ opisy przypadków		Memantyna	[144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov)				
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Protokoły badań		Memantyna	[153]-[161]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z chorobą	EMA (ChPL)		Memantyna	[162]

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Alzheimera	Raporty FDA		[163]
	Inne dowody naukowe (badania)		[164], [165]
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)		[166]
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , <i>URPL</i> , <i>Health Canada</i>		Brak
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z chorobą Alzheimera	Raporty HTA	Memantyna	[167]-[180][179]
	Przeglądy systematyczne		[181]-[218]
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą		[219]-[234]
	Meta-analizy		[235]-[248]
	Analizy zbiorcze		[249]-[261]

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

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych memantynę stosowano w postaci tabletek powlekanych lub nie ma informacji w jakiej postaci zastosowano lek (patrz. Aneks, rozdz. 14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej).

5. ANALIZA KLINICZNA CHLOROWODORKU MEMANTYNY (PRODUKT LECZNICZY MEMABIX®, TABLETKI ULEGAJĄCE ROZPADOWI W JAMIE USTNEJ) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których analizowano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) memantyny (chlorowodorek memantyny) stosowanej w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wynika to z faktu, że memantyna w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest nowym produktem leczniczym. Natomiast, zidentyfikowano badania kliniczne z zastosowaniem memantyny w analizowanym wskazaniu w postaci tabletek powlekanych.

W związku z powyższym uwzględniono randomizowane badanie kliniczne dotyczące biorównoważności memantyny podawanej w tej samej dawce (20 mg/dobę) w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej oraz tabletek powlekanych w populacji zdrowych ochotników [96], dostarczone przez Zamawiającego opracowanie.

5.1. BIORÓWNOWAŻNOŚĆ RÓŻNYCH POSTACI CHLOROWODORKU MEMANTYNY

Biorównoważność memantyny (chlorowodoru memantyny) w formie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych wykazano w nieopublikowanym badaniu [96], w którym memantynę w dawce 20 mg/dobę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej lub tabletek powlekanych podano 20 zdrowym ochotnikom. Wszyscy ochotnicy przyjęli każdą z form memantyny jednorazowo, w odstępie 28 dni (faza wypłukania), a krew pobrano po: 36, 48, 60 i 72 godzinach od przyjęcia leku.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu biorównoważności memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i tabletek powlekanych [96].

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 2. Biorównoważność (ciągłe punkty końcowe) memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych [96].

Punkt końcowy		Grupa badana Memantyna Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej N=20	Grupa kontrolna Memantyna Tabletki powlekane N=20	Stosunek średnich geometrycznych [90% CI]*	Wartość p**
AUC ₍₀₋₇₂₎ (pg x h/ mL) [^]	Średnia geometryczna	1 216 001,18	1 229 723,25	98,88 [97,72; 100,06]	>0,05
	Średnia arytmetyczna	1 227 541,20	1 242 167,67	-	-
C _{max} (pg/mL) ^{^^}	Średnia geometryczna	27 090,95	26 977,86	100,42 [97,12; 103,83]	>0,05
	Średnia arytmetyczna	27 490,49	27 379,60	-	-
t _{max} (h) ^{^^^} [mediana, zakres]		5,50 [2,00; 16,00]	8,00 [2,00; 16,00]	-	-

[^] AUC₍₀₋₇₂₎ - pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do 72 godzin po przyjęciu leku. ^{^^} Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi. ^{^^^} Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu krwi. * Stosunek średnich geometrycznych [90% CI] obliczono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM) stosując analizę wariancji. ** na podstawie referencji [96].

Wyniki uzyskane przez zdrowych ochotników stosujących memantynę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej 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 72 godzin po przyjęciu leku i maksymalnego stężenia leku w osoczu. Stosunek średnich geometrycznych i 90% przedziałów ufności analizowanych punktów końcowych zawierał się w zakresie 80-125% założonych przed rozpoczęciem badania wartości.

Tabela 3. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych [96].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej N=20 [n (%)]	Grupa kontrolna Memantyna Tabletki powlekane N=20 [n (%)]	RR/Peto OR [90% CI]*	Wartość p*
Działania niepożądane (ogółem)	4 (20)	5 (25)	0,80 0,26; 2,41]	>0,05
Senność	2 (10)	4 (20)	0,50 [0,11; 2,09]	>0,05
Zawroty głowy	1 (5)	1 (5)	1,00 [0,11; 9,20]	>0,05
Ból w miejscu założenia cewnika	1 (5)	0 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między memantyną w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oraz w formie tabletek powlekanych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem oraz senności,

5.1. Biorównoważność różnych postaci chlorowodoru memantyny

5.2. Analiza efektywności klinicznej chlorowodoru memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu do placebo w ramach monoterapii



zawrotów głowy, bólu w miejscu założenia cewnika. Nie odnotowano również żadnych zgonów, ani ciężkich działań niepożądanych. Zgłoszone działania niepożądane były łagodne w nasileniu.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na biorównoważność memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i tabletek powlekanych.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne IV fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny (chlorowodoru memantyny), donepezylu (chlorowodoru donepezylu) i placebo stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, opisane w 5 referencjach [1]-[5] (3 publikacje pełnotekstowe [1], [3], [4]; referencja [2] jest załącznikiem do publikacji [1]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [5]). W ramach publikacji [3], [4] i [5] przedstawiono jedynie metodykę badania. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na danych/ wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej opisujących pierwotne wyniki badania [1] i jej załącznika [2].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano również trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny (chlorowodoru memantyny), w porównaniu do placebo, stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [6]-[7], [8]-[9], [10]. Badanie [6]-[7] opisano w 2 pełnotekstowych referencjach (referencja [6] dotyczyła efektywności klinicznej memantyny względem placebo w populacji ogólnej, referencja [7] stanowi dodatkową analizę porównującą wpływ leczenia na pacjentów samodzielnych i zależnych od opiekunów; dodatkowo w rozdziale 6 przedstawiono wyniki uzyskane w ramach kontynuacji badania [97]). Badanie [8]-[9] przedstawiono w 2 referencjach (1 publikacja pełnotekstowe [8]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [9]). W ramach publikacji [9] (badanie [8]-[9]) przedstawiono jedynie metodykę badania. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na danych/ wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań.

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ze względu na fakt zidentyfikowania czterech badań klinicznych porównujących zastosowanie memantyny w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się możliwe w przypadku badań [6]-[7], [8]-[9], [10] ze względu na: podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badanie [1]-[5] nie włączono do meta-analizy z powodu dłuższego okresu leczenia i obserwacji (52 tygodnie) (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach: [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 4. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10].

Punkt końcowy	Badanie			
	[1]-[5]	[6]-[7]	[8]-[9]	[10]
Skuteczność kliniczna				
Skala MMSE/ SMMSE (ang. <i>(Standardized) Mini-Mental State Examination</i>) – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego: punktacja od 0 do 30, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze	+ główny punkt końcowy badania	+	+	-
Skala BADLS (ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>) – skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym: punktacja od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorsze funkcjonowanie w życiu codziennym	+ główny punkt końcowy badania	-	-	-
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna	+	+	+	+
Skala DEMQOL-Proxy (ang. <i>Dementia Quality of Life</i>) – skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją: punktacja od 31 do 134, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta z demencją	+	-	-	-
Skala GHQ-12 (ang. <i>General Health Questionnaire 12</i>) – skala oceny jakości życia u opiekunów: punktacja od 1 do 12, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia opiekuna	+	-	-	-
Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna: punktacja od 1 do 7, wyższy wynik oznacza pogorszenie zdolności pacjenta do pojmowania	-	+ główny punkt końcowy badania	-	+
Skala ADCS-ADL ₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>) – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna: punktacja od 0 do 54, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	-	+ główny punkt końcowy badania	-	+ główny punkt końcowy badania
Skala SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>) – skala oceny zaburzeń poznawczych: punktacja od 0 do 100, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze	-	+	+ główny punkt	+ główny punkt

Punkt końcowy	Badanie			
	[1]-[5]	[6]-[7]	[8]-[9]	[10]
			końcowy badania	końcowy badania
Skala GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>) – skala oceny ogólnej deterioracji: skala obejmuje 7 stadiów sprawności pacjenta i jego funkcji poznawczych, wyższy wynik oznacza gorszą sprawność pacjenta i jego funkcji poznawczych	-	+	-	-
Skala FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging Tool</i>) – skala funkcjonalnej oceny zaawansowania choroby: skala obejmuje 7 stadiów sprawności pacjenta, wyższy wynik oznacza ciężką postać demencji	-	+	-	+
Skala RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>) – skala oceny obciążenia opiekuna i kosztów związanych z chorobą	-	+	-	+ ^
Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>) – skala oceny zdolności poznawczych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorsze funkcje poznawcze	-	-	+	-
Skala BGP (ang. <i>Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</i>) – skala oceny zachowania pacjentów geriatrycznych	-	-	-	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	+	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	-	-	-	+
Ocena wyników pomiarów mózgu metodą FDG-PET i płynu mózgowo-rdzeniowego	-	-	+	-
Profil bezpieczeństwa				
Zgon (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	-	+
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	+	+	-	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	-	+	-	+
Działania niepożądane (ogółem)	-	+	-	+
Poszczególne działania niepożądane	-	+	-	+

+ punkt końcowy oceniany w badaniu, - punkt końcowy nieoceniany w badaniu. ^ ^ w badaniu [10] nie podano wyników dotyczących oceny w skali RUD.

W badaniu [1]-[5] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani (N=295) do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (N=291). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 52 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [1]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [6]-[7] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani (N=252) do badania. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 28 tygodni. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [6]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [8]-[9] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu – populacji PP (ang. *Per Protocol*) – brak definicji (N=22 spośród 26 zrandomizowanych pacjentów). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [8]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [10] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, dla których dostępny jest co najmniej 1 pomiar głównego punktu końcowego (ocena w skali SIB lub ADCS-ADL₁₉) (N=336). Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku w fazie podwójnie zamaskowanej (N=350). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [10]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniu [6]-[7] dla okresu obserwacji wynoszącego 28 tygodni, a w badaniach [8]-[9] i [10] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [6], [8], [10].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	[6]	29/126 (23,0*)	42/126 (33,3*)	0,69 [0,46; 1,03]	>0,05	-
	[8]	2/13 (15,4*)	2/13 (15,4*)	1,00 [0,20; 5,10]	>0,05	-
	[10]	44/178 (24,7)	46/172 (26,7)	0,92 [0,65; 1,32]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,18, df=2, p=0,56 [model fixed]*			0,82 [0,63; 1,06]	0,13	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	[10]	0/178 (0*)	3/172 (1,7*)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,25]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzona meta-analiza wyników 3 badań, przedstawionych w referencjach [6], [8], [10], wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem).

Analiza wyników badania [10] wykazała również że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniach [6]-[7] i [10] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF) oraz analizy OC (ang. *Observed Cases*), a w badaniu [8]-[9] tylko w ramach analizy OC.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza LOCF [6], [10].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	WMD/MD [95% CI]*	Wartość p
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania	[6]	4,5±1,12 [118]	4,8±1,09 [118]	-0,3 [-0,58; -0,02]	0,06 [^] <0,05*
	[10]	4,3±13,1* (SE=1,0) [171]	4,6±12,8* (SE=1,00) [163]	-0,3 [-3,08; 2,48]	0,182 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,0, df=1, p>0,99 [model fixed]*			WMD= -0,30 [-0,58; -0,02]	0,04
Skala ADCS-ADL ₁₉ – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	[6]	-3,1±6,79 [124]	-5,2±6,33 [123]	2,1 [0,46; 3,74]	0,02[^] <0,05*
	[10]	-2,0±7,85* (SE=0,6) [171]	-2,7±7,71* (SE=0,6) [165]	0,7 [-0,96; 2,36]	0,282 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,38, df=1, p=0,24 [model fixed]*			WMD= 1,41 [0,24; 2,58]	0,02
Skala SIB – skala oceny zaburzeń poznawczych	[6]	-4,0±11,34 [124]	-10,1±13,50 [123]	6,1 [2,99; 9,21]	<0,001[^] <0,05*
	[10]	-2,0±13,04* (SE=1,0) [170]	-2,5±12,85* (SE=1,0) [165]	0,5 [-2,27; 3,27]	0,616 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=6,94, df=1, p=0,008 [model random]*			WMD= 3,25 [-2,23; 8,74]	0,25
Skala MMSE – krótka skala oceny stanu umysłowego	[6]	-0,5±2,40 [124]	-1,2±3,02 [124]	0,7 [-0,21; 1,38]	0,18 [^] >0,05*
Skala FAST – skala funkcjonalnej oceny zaawansowania choroby	[6]	0,2±1,24 [121]	0,6±1,39 [118]	-0,4 [-0,73; -0,07]	0,02[^] <0,05*
	[10]	0,3±1,23* (SE=0,1) [151]	0,6±1,19* (SE=1,0) [141]	-0,3 [0,58; -0,02]	0,093 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,20, df=1, p=0,65 [model fixed]*			WMD= -0,34 [-0,55; -0,13]	0,002

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	WMD/MD [95% CI]*	Wartość p
Skala GDS – skala oceny ogólnej deterioracji	[6]	0,1±0,47 [121]	0,2±0,48 [119]	-0,1 [-0,22; 0,02]	0,11 [^] >0,05*
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	[6]	0,5±15,76 [120]	3,8±16,06 [119]	-3,3 [-7,33; 0,73]	0,33 [^] >0,05*
	[10]	1,0±16,50* (SE=1,3) [161]	1,1±17,37* (SE=1,4) [154]	-0,1 [-3,84; 3,64]	0,963 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,30, df=1, p=0,25 [model fixed]*			WMD= -1,58 [-4,33; 1,16]	0,26
Skala RUD – skala oceny obciążenia opiekuna	[6]	bd	bd	45,8 [10,37; 81,27] [^]	0,01[^]
Skala BGP – skala ogólnej oceny zachowania pacjentów geriatrycznych	[10]	0,6±6,14* (SE=0,5) [151]	1,5±7,12* (SE=0,6) [141]	-0,9 [-2,42; 0,62]	0,197 ^{^^} >0,05*
Skala BGP – skala oceny uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki	[10]	0,5±4,92* (SE=0,4) [151]	1,4±4,75* (SE=0,4) [141]	-0,9 [-2,01; 0,21]	0,076 ^{^^} >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Wilcoxon-Mann-Whitney [6]. ^{^^} 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) [10]. bd – brak danych.

Przeprowadzona meta-analiza wyników dwóch badań, przedstawionych w referencjach [6] i [10], wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **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.

Ponadto, analiza wyników poszczególnych badań, przedstawionych w referencjach [6] i [10], wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów i GDS oceniającej pogorszenie stanu pacjentów [6], BGP oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki [10].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC [6], [8], [10].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	WMD/MD [95% CI]*	Wartość p
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania	[6]	4,4±1,12 [97]	4,7±1,13 [84]	-0,3 [-0,63; 0,03]	0,03[^] >0,05*
	[10]	4,3±12,7* (SE=1,1) [134]	4,6±11,3* (SE=1,0) [127]	-0,3 [-3,22; 2,62]	0,089 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,11E-31, df=1, p>0,99 [model fixed]*			WMD= -0,30 [-0,63; 0,03]	0,07
Skala ADCS-ADL ₁₉ – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	[6]	-2,5±6,27 [97]	-5,9±6,78 [84]	3,4 [1,50; 5,30]	0,003[^] <0,05*
	[10]	-1,3±6,92* (SE=0,6) [133]	-2,3±6,76* (SE=0,6) [127]	1,0 [-0,66; 2,66]	0,188 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=3,44, df=1, p=0,06 [model random]*			WMD= 2,15 [-0,20; 4,50]	0,07
Skala SIB – skala oceny zaburzeń poznawczych	[6]	-4,5±11,48 [96]	-10,2±12,66 [83]	5,7 [2,16; 9,24]	0,002[^] <0,05*
	[8]	0,0±7,2 [11]	-5,6±5,9 [11]	5,6 [0,10; 11,10]	0,04^{**} <0,05*
	[10]	-1,8±12,6* (SE=1,1) [131]	-2,4±13,5* (SE=1,2) [126]	0,6 [-2,59; 3,79]	0,617 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=5,16, df=2, p=0,08 [model random]*			WMD= 3,69 [0,01; 7,36]	0,049
Skala MMSE – krótka skala oceny stanu umysłowego	[6]	-0,6±2,61 [97]	-0,9±3,09 [82]	0,3 [-0,53; 1,13]	0,68 [^] >0,05*
	[8]	1,2±2,6 [11]	-0,4±4,0 [11]	1,6 [-1,22; 4,42]	0,29 ^{**} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,75, df=1, p=0,39 [model fixed]*			WMD= 0,41 [-0,40; 1,22]	0,32
Skala FAST – skala funkcjonalnej oceny zaawansowania choroby	[6]	0,1±1,24 [97]	0,5±1,38 [84]	-0,4 [-0,78; -0,02]	0,007[^] <0,05*
	[10]	0,3±1,15* (SE=0,1) [133]	0,6±1,13* (SE=0,1) [127]	-0,3 [-0,58; -0,02]	0,074 ^{^^} <0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,17, df=1, p=0,68 [model fixed]*			WMD= -0,33 [-0,56; -0,11]	0,004
Skala GDS – skala oceny ogólnej deterioracji	[6]	0,1±0,49 [97]	0,2±0,48 [84]	-0,1 [-0,24; 0,04]	0,16 [^] >0,05*
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	[6]	0,1±15,92 [97]	2,9±16,13 [84]	-2,8 [-7,48; 1,88]	0,60 [^] >0,05*
	[8]	5,0±10,0 [11]	6,0±11,5 [11]	-1,0 [-10,01; 8,01]	0,20 ^{**} >0,05*
	[10]	0,5±15,0* (SE=1,3) [133]	1,0±15,8* (SE=1,4) [127]	-0,5 [-4,24; 3,24]	0,782 ^{^^} >0,05*
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,57, df=2, p=0,75 [model fixed]*			WMD= -1,36 [-4,14; 1,42]	0,34
Skala RUD – skala oceny obciążenia opiekuna	[6]	bd	bd	45,8 [10,37; 81,27] [^]	0,01[^]

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	WMD/MD [95% CI]*	Wartość p
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	[8]	1,2±4,7 [11]	-1,9±5,5 [11]	3,1 [-1,18; 7,38]	0,17** >0,05*
Stężenie białka T-tau	[8]	-117±82 [11]	-150±120 [11]	33,0 [-52,89; 118,89]	0,64** >0,05*
Stężenie białka P-tau ₁₈₁	[8]	3±2 [11]	3±1 [11]	0,0 [-1,32; 1,32]	0,54** >0,05*
Stężenie amyloidu β40	[8]	-227±890 [11]	-244±568 [11]	17,0 [-606,93; 640,93]	0,93** >0,05*
Stężenie amyloidu β42	[8]	90±63 [11]	105±43 [11]	-15,0 [-60,08; 30,08]	0,85** >0,05*
Skala BGP – ogólna skala oceny zachowania pacjentów geriatrycznych	[10]	0,4±6,92* (SE=0,6) [133]	1,1±6,76* (SE=0,6) [127]	-0,7 [-2,36; 0,96]	0,312^^ >0,05*
Skala BGP – skala oceny uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki	[10]	0,4±4,61* (SE=0,4) [133]	1,2±5,63* (SE=0,5) [127]	-0,8 [-2,05; 0,45]	0,138^^ >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Wilcoxon-Mann-Whitney [6]. ** Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t dla niezależnych prób [8]. ^^ 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) [10]. bd – brak danych.

Przeprowadzona meta-analiza wyników trzech badań, przedstawionych w referencjach [6], [8] i [10], wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali SIB** oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych [6], [8], [10] oraz **w skali FAST** oceniającej zaawansowanie choroby [6], [10],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali: CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania [6], [10], ADCS-ADL₁₉ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności [6], [10], MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów [6], [8], NPI oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów [6], [8], [10].

Ponadto, analiza wyników poszczególnych badań, przedstawionych w referencjach [6], [8], [10], wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: GDS oceniającej pogorszenie stanu pacjentów i RUD oceniającej obciążenie opiekunów [6], BGP oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki [10] oraz ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów [8]. Analiza wykazała również **brak istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w pomiarach: stężenia białka T-tau, białka P-tau₁₈₁, amyloidu β40 i amyloidu β42 [8].

Dodatkowa analiza wykazała **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **niższy** spadek 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 [8].

Dodatkowe analizy wykazały, że starsi pacjenci osiągnęli **istotny statystycznie** ($p < 0,05$) lepsze wyniki w skali: SIB ($p = 0,034$, analiza LOCF) i ADCS-ADL₁₉ ($p = 0,007$, analiza LOCF; $p = 0,027$, analiza OC) oraz, że pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami ChE osiągnęli **istotny statystycznie** ($p < 0,05$) lepsze wyniki w skali: ADCS-ADL₁₉ ($p = 0,043$, analiza LOCF) i CIBIC-Plus ($p = 0,035$, analiza OC) [10].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej uzyskane w badaniu [1]-[5] przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [1] i jej załącznika [2] dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna N=76 [^] [n (%)]	Grupa kontrolna Placebo N=73 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu	25 (32,9*)	18 (24,7*)	1,33 [0,81; 2,23]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] 2 pacjentów nie rozpoczęło leczenia i zostali wykluczeni z populacji ITT.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **podobnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [2].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna N=74 Średnia	Grupa kontrolna Placebo N=73 Średnia	MD [^]	Wartość p [^]
Skala SMMSE – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego	bd	bd	1,7 [95% CI: 0,8; 2,5]	<0,05
Skala BADLS – skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym	bd	bd	-2,6 [95% CI: -4,3; -0,8]	<0,05
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	bd	bd	-2,9 [99% CI: -7,8; 1,9]	>0,05
Skala DEMQOL-Proxy – skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją	bd	bd	0,5 [99% CI: -3,9; 4,9]	>0,05
Skala GHQ-12 – skala oceny jakości życia u opiekunów	bd	bd	-0,5 [99% CI: -1,2; 0,3]	>0,05

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem regresji z powtarzanymi pomiarami (ang. *Repeated-Measures Regression*) [2]. bd - brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali SMMSE** oceniającej stan umysłowy pacjentów i **w skali BADLS** oceniającej funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym,
- **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.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniu [6]-[7] dla okresu obserwacji wynoszącego 28 tygodni, a w badaniu [10] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. W badaniu [8]-[9] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [6], [10].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[6]	13/126 (10)	22/126 (17)	0,59 [0,31; 1,10]	>0,05	-
	[10]	22/178 (12,4)	23/172 (13,4)	0,92 [0,54; 1,59]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,09, df=1, p=0,30 [model fixed]*			0,76 [0,50; 1,15]	0,20	-
Zgon^	[6]	1/126 (1)	4/126 (3)	0,25 [0,04; 1,64]	>0,05	-
	[10]	5/178 (2,8*)	3/172 (1,7*)	1,61 [0,43; 6,03]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=2,00, df=1, p=0,16 [model fixed]*			0,84 [0,28; 2,48]	0,75	-
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[6]	16/126 (13)	23/126 (18)	0,70 [0,39; 1,24]	>0,05	-
	[10]	26/178 (14,6)	29/172 (16,9)	0,87 [0,53; 1,40]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,32, df=1, p=0,57 [model fixed]*			0,79 [0,54; 1,15]	0,22	-
Działania niepożądane (ogółem)	[6]	106/126 (84)	109/126 (87)	0,97 [0,87; 1,08]	>0,05	-
	[10]	131/178 (73,6)	125/172 (72,7)	1,01 [0,89; 1,15]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,26, df=1, p=0,61 [model fixed]*			0,99 [0,91; 1,08]	0,89	-
Pobudzenie	[6]	23/126 (18)	40/126 (32)	0,58 [0,37; 0,89]	<0,05	NNT=7

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
						[4; 36]
	[10]	16/178 (9,0)	24/172 (14,0)	0,64 [0,36; 1,16]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,09, df=1, p=0,77 [model fixed]*			0,60 [0,42; 0,86]	0,006	NNT=12 [7; 38]
Zakażenie dróg moczowych	[6]	7/126 (6)	17/126 (13)	0,41 [0,18; 0,93]	<0,05	NNT=13 [6; 140]
	[10]	9/178 (5,1)	9/172 (5,2)	0,97 [0,40; 2,31]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,84, df=1, p=0,18 [model fixed]*			0,61 [0,33; 1,11]	0,10	-
Bezsenność	[6]	13/126 (10)	10/126 (8)	1,30 [0,60; 2,81]	>0,05	-
	[10]	4/178 (2,2)	9/172 (5,2)	0,43 [0,14; 1,29]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=2,41, df=1, p=0,12 [model fixed]*			0,88 [0,47; 1,66]	0,70	-
Biegunka	[6]	12/126 (10)	10/126 (8)	1,20 [0,55; 2,63]	>0,05	-
	[10]	10/178 (5,6)	8/172 (4,7)	1,21 [0,50; 2,91]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,0001, df=1, p=0,99 [model fixed]*			1,20 [0,66; 2,19]	0,55	-
Nietrzymanie moczu	[6]	14/126 (11)	14/126 (11)	1,00 [0,50; 1,98]	>0,05	-
Lęk	[10]	10/178 (5,6)	6/172 (3,5)	1,61 [0,62; 4,19]	>0,05	-
Depresja	[10]	9/178 (5,1)	5/172 (2,9)	1,74 [0,62; 4,87]	>0,05	-
Zranienie	[10]	10/178 (5,6)	13/172 (7,6)	0,74 [0,34; 1,62]	>0,05	-
Zawroty głowy	[10]	12/178 (6,7)	11/172 (6,4)	1,05 [0,49; 2,28]	>0,05	-
Ból głowy	[10]	3/178 (1,7)	11/172 (6,4)	0,26 [0,08; 0,86]	<0,05	NNT=21 [10; 148]
Upadek	[10]	10/178 (5,6)	17/172 (9,9)	0,57 [0,27; 1,18]	>0,05	-
Objawy grypo- podobne	[10]	10/178 (5,6)	8/172 (4,7)	1,21 [0,50; 2,91]	>0,05	-
Dezorientacja	[10]	9/178 (5,1)	8/172 (4,7)	1,09 [0,44; 2,67]	>0,05	-
Nadciśnienie	[10]	14/178 (7,9)	4/172 (2,3)	3,38 [1,20; 9,64]	<0,05	NNH=18 [9; 99]
Obrzęk obwodowy	[10]	12/178 (6,7)	8/172 (4,7)	1,45 [0,62; 3,38]	>0,05	-
Zaparcia	[10]	11/178 (6,2)	8/172 (4,7)	1,33 [0,56; 3,14]	>0,05	-
Wzrost masy ciała o ≥7% względem wartości wstępnych	[10]	28*/178 (15,9)	4*/172 (2,1)	6,76 [2,55; 18,22]	<0,05	NNH=7 [5; 13]

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ oceniono, że 1 zgón w grupie kontrolnej otrzymującej placebo w badaniu [10] mógł być związany z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona meta-analiza wyników 2 badań, przedstawionych w referencjach [6], [10] wykazała, że **podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym** ryzykiem wystąpienia pobudzenia,

- **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.

Parametr NNT wyniósł 12, co oznacza, że podanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta spośród 12 nie wystąpi pobudzenie w okresie 24-28 tygodni obserwacji.

Przeprowadzona analiza wyników poszczególnych badań, przedstawionych w referencjach [6], [10], wykazała, że **podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** ryzykiem wystąpienia bólu głowy [10],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem wystąpienia nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych [10],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: nietrzymania moczu [6], lęku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypo-podobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zaparć [10].

Parametr NNT wyniósł 21, co oznacza, że podanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta spośród 21 nie wystąpi ból głowy w okresie 24 tygodni obserwacji. Natomiast, parametr NNH wyniósł odpowiednio 18 i 7, co oznacza, że podanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta wśród 18 wystąpi nadciśnienie, a u 1 pacjenta wśród 7 wzrośnie masa ciała o $\geq 7\%$ w okresie 24 tygodni obserwacji.

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa w badaniu [1]-[5] przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [1] i jej załącznika [2] dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna N=74 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo N=72 [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Zgon	10 (13,5*)	9 (12,5*)	1,08 [0,48; 2,45]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **podobnym** ($p > 0,05$) ryzykiem zgonu.

W badaniu [1]-[5] odnotowano 188 przypadków ciężkich działań niepożądanych u 123 pacjentów z 4 grup. Oceniono, że 6 ciężkich działań niepożądanych było prawdopodobnie związanych

5.2. Analiza efektywności klinicznej chlorowodoru memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu do placebo w ramach monoterapii

5.3. Analiza efektywności klinicznej chlorowodoru memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w porównaniu do placebo w ramach monoterapii



z zastosowanym leczeniem: 2 przypadki w grupie otrzymującej memantynę, 2 przypadki w grupie otrzymującej placebo i 2 przypadki w grupie otrzymującej memantynę i donepezyl [1].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano również trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny (chlorowodoru memantyny), w porównaniu do placebo, stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [15]. Wszystkie badania opisano w pełnotekstowych referencjach (w badaniu [13]-[14] referencja [13] jest poprawioną wersją referencji [14]; dodatkowo w rozdziale 6 przedstawiono wyniki uzyskane w ramach kontynuacji badania [11]-[12] w referencji [98]).

Ze względu na fakt zidentyfikowania trzech badań klinicznych porównujących zastosowanie memantyny względem placebo w analizowanym wskazaniu [11]-[12], [13]-[14], [15], Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się możliwe w przypadku badań [11]-[12], [13]-[14], ze względu na: podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badanie [15] nie włączono do meta-analizy z powodu istotnie dłuższego okresu leczenia i obserwacji (52 tygodnie), (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach: [11]-[12], [13]-[14], [15], włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 12. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [11]-[12], [13]-[14], [15].

Punkt końcowy	Badanie		
	[11]-[12]	[13]-[14]	[15]
Skuteczność kliniczna			
Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>) – skala oceny zdolności poznawczych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorsze funkcje poznawcze	+ główny punkt końcowy badania	+ główny punkt końcowy badania	-
Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna: punktacja od 1 do 7, wyższy wynik oznacza pogorszenie zdolności pacjenta do pojmowania	+ główny punkt końcowy badania	+ główny punkt końcowy badania	-
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów	+	+	-

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie		
	[11]-[12]	[13]-[14]	[15]
neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna			
Skala ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i>) – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna: punktacja od 0 do 78, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	+	+	-
Odpowiedź na leczenie	-	+	-
Ocena wyników pomiarów zmiany objętości mózgu oraz hipokampa	-	-	+
Ocena wyników pomiarów lokalnych zmian stężenia NAA N-acetyloasparaginian), cholicy i MI (mioinozytolu)	-	-	+
Ocena wyników pomiarów całkowitej i lokalnej zmiany tempa metabolizmu glukozy	-	-	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	+	+	-
Profil bezpieczeństwa			
Zgon (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	+	+	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	+	+	-
Działania niepożądane (ogółem)	+	+	-
Poszczególne działania niepożądane	+	+	-

+ punkt końcowy oceniany w badaniu, - punkt końcowy nieoceniany w badaniu.

W badaniu [11]-[12] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus (N=394). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=403). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Pacjenci mieli możliwość kontynuowania udziału w badaniu przez kolejne 28 tygodni [98]. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [11]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [13]-[14] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji APTS (ang. *All Patients Treated Set*), którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus (N=461) oraz w populacji CS24/ OC (ang. *24 week Completers Set/ Observed Cases*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji FAS, którzy przyjmowali lek przez 24 tygodnie trwania badania i mają pomiary w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus przeprowadzone w czasie wizyty kontrolnej w 24. tygodniu trwania badania (N=403). Populację APTS zdefiniowano jako populację wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=470). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej (jak populacja APTS) jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do

badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=470) do badania. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [13]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [15] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) – brak definicji (N=36 zrandomizowanych pacjentów). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 52 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [15]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [11]-[12], [13]-[14] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [11], [13].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	[11]	36/201 (17,9*)	35/202 (17,3*)	1,03 [0,68; 1,57]	>0,05	-
	[13]	47/318 (14,8)	14/152 (9,2)	1,60 [0,93; 2,82]	>0,05	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,51, df=1, p=0,22 [model fixed]*			1,23 [0,88; 1,73]	0,22	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	[11]	0/201 (0*)	5/202 (2,5*)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,78]	<0,05	40 [18; 175]
	[13]	4/318 (1,3)	2/152 (1,3)	0,96 [0,21; 4,44]	>0,02	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=2,46, df=1, p=0,12 [model fixed]*			Peto OR=0,37 [0,11; 1,25]	0,11	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzona meta-analiza wyników dwóch badań, przedstawionych w referencjach [11], [13], wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p>0,05$) ryzykiem: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [11] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF) oraz analizy OC (ang. *Observed Cases*), a w badaniu [13] tylko w ramach analizy OC (CS24).

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza LOCF [11].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	24 tygodnie	-0,8±7,82 [195]	1,1±7,88 [198]	-1,9 [-3,1; -0,6]^ -1,9 [-0,45; -0,35]*	0,003^ <0,05*
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny pacjenta do pojmowania	24 tygodnie	4,20±0,96 [196]	4,52±1,06 [197]	-0,32 [-0,52; -0,12]*	0,004^ <0,05*
Skala ADCS-ADL ₂₃ – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	24 tygodnie	-2,9±10,78 [196]	-3,0±10,83 [198]	0,1 [-2,03; 2,23]*	0,89^ >0,05*
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	12 tygodni	bd	bd	-2,4 [-4,7; -0,2]^	0,035^
	24 tygodnie	-1,4±16,58 [191]	2,1±16,82 [190]	-3,5 [-6,2; -0,8]^ -3,5 [-6,85; -0,15]*	0,01^ <0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t [11].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszemu wynikiem w skali ADAS-cog** oceniającej zdolności poznawcze pacjentów i **w skali CIBIC-Plus** oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania w 24. tygodniu obserwacji oraz **w skali NIP** oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów w 12. i 24. tygodniu obserwacji,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali: ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC [11], [13].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	[11]	0,0±7,84 [160]	1,0±7,89 [162]	-1,0 [-2,72; 0,72]*	0,13 [^] >0,05*
	[13]	-1,93 [268]	-1,08 [135]	-0,85 [-2,02; 0,32] ^{^^}	0,156 ^{^^}
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny pacjenta do pojmowania	[11]	4,21±1,00 [164]	4,49±1,08 [166]	-0,28 [-0,50; -0,06]*	0,03[^] <0,05*
	[13]	4,12 [268]	4,19 [135]	-0,07 [-0,30; 0,15] ^{^^}	0,523 ^{^^}
Skala ADCS-ADL ₂₃ – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	[11]	-2,3±10,69 [166]	-2,3±10,89 [168]	0,0 [-2,31; 2,31]*	0,98 [^] >0,05*
	[13]	-1,99 [267]	-2,08 [134]	0,09 [-1,52; 1,70] ^{^^}	0,912 ^{^^}
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	[11]	-1,2±16,23 [166]	0,9±16,33 [168]	-2,1 [-5,59; 1,39]*	0,14 [^] >0,05*
	[13]	-1,45 [267]	-2,73 [134]	1,28 [-0,50; 3,05] ^{^^}	0,159 ^{^^}

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t [11]. ^{^^} Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali CIBIC-Plus** oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania w 24. tygodniu obserwacji [11],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów [11], [13], CIBIC-Plus oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania w badaniu [13], ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności [11], [13] i NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów [11], [13] w 24. tygodniu obserwacji.

Dodatkowa analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawą** w skali ADAS-cog w 8. tygodniu trwania badania ($p = 0,006$), która utrzymała w się w 12. tygodniu ($p = 0,04$) i w 18. tygodniu ($p = 0,016$) oraz w skali CIBIC-Plus w 4. tygodniu trwania badania ($p = 0,02$), w 12. tygodniu ($p = 0,02$) i w 18. tygodniu ($p = 0,03$) [11].

Podobnie w badaniu [13]-[14] analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawą** w skali ADAS-cog w 12. tygodniu trwania badania ($p = 0,000$), która utrzymała

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



w się w 18. tygodniu ($p=0,016$) oraz w skali CIBIC-Plus w 12. tygodniu trwania badania ($p=0,033$) i w 18. tygodniu ($p=0,012$) [13].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC (CS24) [13].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana Memantyna [n*/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n*/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie	4 tygodnie	59/265 (22,3)	27/134 (20,1)	1,10 [0,74; 1,66]	0,700 [^] >0,05*	-
	12 tygodni	80/267 (30,0)	21/134 (15,7)	1,91 [1,26; 2,97]	0,002[^] <0,05*	7 [5; 18]
	18 tygodni	80/266 (30,1)	27/135 (20,0)	1,50 [1,04; 2,22]	0,032[^] <0,05*	10 [5; 106]
	24 tygodnie	84/268 (31,3)	34/135 (25,2)	1,24 [0,89; 1,76]	0,246 [^] >0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie w 12. i 18. tygodniu obserwacji,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie w 4. i 24. tygodniu obserwacji.

Parametr NNT wyniósł odpowiednio 7 i 10, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 7 pacjentów wystąpi odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu obserwacji,
- 10 pacjentów wystąpi odpowiedź na leczenie w 18. tygodniu obserwacji.

Dodatkowa analiza przeprowadzona w ramach badania [11]-[12] wykazała poprawę poszczególnych zdolności poznawczych w okresie 24 tygodni obserwacji [12].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [12].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SE	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SE	MD [95% CI]^ ^	Wartość p [^]	
Subskala oceniająca funkcje językowe	Ogółem	0,169±0,203	0,792±0,203	-	0,002
	Wykonywanie poleceń	-0,103±0,075	0,116±0,075	-	0,065
	Język mówiony	0,062±0,066	0,178±0,066	-	0,047
	Porównania	-0,004±0,072	0,201±0,072	-	0,035
	Odszukiwania słów	0,198±0,076	0,250±0,076	-	0,013
Subskala oceniająca	Ogółem	-0,506±0,381	0,481±0,381	-	0,018
	Przypominanie słów	-0,059±0,085	-0,069±0,085	-	0,854

Punkt końcowy		Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SE	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SE	MD [95% CI]^	Wartość p^
pamięć	Nazywanie obiektów i palców	-0,006±0,065	-0,050±0,65	-	0,878
	Orientacja	-0,122±0,144	0,278±0,144	-	0,010
	Rozpoznawanie słów	0,163±0,204	0,238±0,205	-	0,431
	Test zapamiętywania instrukcji	-0,318±0,108	0,191±0,107	-	0,003
Subskala oceniająca prakse (ruchy celowe)	Ogółem	0,254±0,123	0,303±0,123	-	0,869
	Praksja konstrukcyjna	0,196±0,067	0,227±0,066	-	0,487
	Praksja ideacyjna	0,073±0,091	0,072±0,091	-	0,836

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy MMRM (ang. *Mixed Model Repeated Measures*). ^^ ze względu na brak danych dotyczących liczebności pacjentów w obu grupach uczestniczących w poszczególnych testach nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez Autorów analizy.

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym** wynikiem w subskali oceniającej funkcje językowe (ogółem) oraz w ocenie języka mówionego, porównaniach, odszukiwania słów, w subskali oceniającej pamięć (ogółem) oraz w ocenie orientacji i w teście zapamiętywania instrukcji,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w ocenie wykonywania poleceń, przypominania słów, nazywania obiektów oraz palców, rozpoznawania słów, w subskali oceniającej prakse: ogółem, konstrukcyjne i ideacyjne.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [15] dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	13/18 (72,2*)	11/18 (61,1*)	1,18 [0,73; 1,98]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu.

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC [15].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD (%) [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ± SD (%) [N]	MD [95% CI]*	Wartość p
Objętość mózgu	26 tygodni	-0,6±1,23 [14]	-0,8±2,04 [15]	0,2 [-1,04; 1,44]	>0,05^ >0,05*
	52 tygodnie	-2,3±2,22 [9]	-2,0±1,92 [12]	-0,3 [-2,07; 1,47]	>0,05^ >0,05*
Objętość hipokampa	26 tygodni	-2,0±2,70 [14]	-2,4±2,01 [15]	0,4 [-1,32; 2,12]	>0,05^ >0,05*
	52 tygodnie	-2,4±2,81 [9]	-4,0±3,99 [12]	1,6 [-1,46; 4,66]	>0,05^ >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji [15].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnymi** ($p>0,05$) zmianami w objętości mózgu oraz hipokampa w 26. i 52. tygodniu obserwacji.

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [11]-[12], [13]-[14] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. W badaniu [15] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [11], [13].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[11]	19/201 (9,5)	10/202 (5,0)	1,91 [0,93; 3,95]	0,09^ >0,05*	-
	[13]	28/318 (8,8)	6/152 (3,9)	2,23 [0,98; 5,18]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,07, df=1, p=0,79 [model fixed]*			2,05 [1,17; 3,61]	0,01	NNH=22 [13; 90]
Zgon**	[11]	1/201 (0,5*)	1/202 (0,5*)	1,00 [0,11; 9,59]	>0,05*	-
	[13]	5/318 (1,6*)	2/152 (1,3*)	1,19 [0,27; 5,31]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,01, df=1, p=0,92 [model fixed]*			1,14 [0,28; 4,65]	0,85	-

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[11]	20*/201 (10)	20*/202 (10)	1,00 [0,56; 1,80]	>0,05*	-
	[13]	32*/318 (10,0)	9*/152 (6,0)	1,70 [0,85; 3,44]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,25, df=1, p=0,26 [model fixed]*			1,27 [0,81; 1,99]	0,30	-
Działania niepożądane (ogółem)	[11]	143*/201 (71)	149*/202 (74)	0,96 [0,85; 1,09]	>0,05*	-
	[13]	178*/318 (56,0)	80*/152 (52,6)	1,06 [0,89; 1,28]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,84, df=1, p=0,36 [model fixed]*			1,01 [0,91; 1,12]	0,91	-
Pobudzenie	[11]	15/201 (7,5)	12/202 (5,9)	1,26 [0,61; 2,58]	0,56 [^] >0,05*	-
	[13]	8*/318 (1,6)	7*/152 (4,6)	0,55 [0,21; 1,43]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=1,74, df=1, p=0,19 [model fixed]*			0,94 [0,53; 1,68]	0,84	-
Ból głowy	[11]	13/201 (6,5)	9/202 (4,5)	1,45 [0,65; 3,25]	0,39 [^] >0,05*	-
	[13]	18*/318 (5,7)	3*/152 (2,0)	2,87 [0,92; 9,05]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,85, df=1, p=0,36 [model fixed]*			1,89 [0,96; 3,74]	0,07	-
Zranienie	[11]	12/201 (6,0)	11/202 (5,4)	1,10 [0,51; 2,38]	0,83 [^] >0,05*	-
	[13]	16*/318 (5,0)	8*/152 (5,3)	0,96 [0,43; 2,15]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,05, df=1, p=0,81 [model fixed]*			1,03 [0,58; 1,82]	0,93	-
Zawroty głowy	[11]	10/201 (5,0)	9/202 (4,5)	1,12 [0,48; 2,62]	0,82 [^] >0,05*	-
	[13]	17*/318 (5,3)	6*/152 (3,9)	1,35 [0,57; 3,29]	>0,05*	-
	Wynik meta-analizy Cochrane Q=0,09, df=1, p=0,76 [model fixed]*			1,23 [0,65; 2,31]	0,52	-
Upadek	[11]	15/201 (7,5)	15/202 (7,4)	1,00 [0,51; 1,98]	1,00 [^] >0,05*	-
Objawy grypo- podobne	[11]	14/201 (7,0)	13/202 (6,4)	1,08 [0,53; 2,21]	0,85 [^] >0,05*	-
Senność	[11]	14/201 (7,0)	2/202 (1,0)	7,03 [1,82; 27,53]	0,002[^] <0,05*	NNH=17 [10; 41]
Dezorientacja	[11]	10/201 (5,0)	7/202 (3,5)	1,44 [0,58; 3,59]	0,47 [^] >0,05*	-
Nadciśnienie	[11]	9/201 (4,5)	11/202 (5,4)	0,82 [0,36; 1,89]	0,82 [^] >0,05*	-
Depresja	[11]	4/201 (2,0)	10/202 (5,0)	0,40 [0,14; 1,19]	0,17 [^] >0,05*	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	[11]	4/201 (2,0)	12/202 (5,9)	0,33 [0,12; 0,97]	0,07[^] <0,05*	NNT=25 [12; 670]
Wzrost masy ciała ≥7% względem wartości wstępnych	[11]	23/181 (12,7)	11/181 (6,1)	2,09 [1,07; 4,12]	0,05[^] <0,05*	NNH=15 [8; 157]

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych	[11]	12/173 (6,9)	6/173 (3,5)	2,00 [0,80; 5,05]	0,23 [^] >0,05*	-
Nieżył nosa	[13]	14*/318 (4,4)	7*/152 (4,6)	0,96 [0,41; 2,27]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [13]. ** Odnotowane w trakcie badań zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona meta-analiza wyników dwóch badań [11], [13] wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy.

Parametr NNH wyniósł 22, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent na 22 pacjentów zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem wystąpienia senności i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ [11],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** ryzykiem wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych [11],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: upadku, objawów grypo-podobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi o $\geq 10,7$ [11], nieżyty nosa [13].

Parametr NNH wyniósł odpowiednio 17 i 15, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 17 pacjentów wystąpi senność,
- 15 pacjentów wystąpi wzrost masy ciała o $\geq 7\%$,

w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Parametr NNT wyniósł 25, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na 25 pacjentów nie dojdzie do zakażenia górnych dróg oddechowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej w zakresie poprawy zdolności poznawczych, sprawności i stanu klinicznego memantyny (chlorowodoru memantyny), w porównaniu do donepezylu (chlorowodoru donepezylu), stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Natomiast, odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące wpływ leczenia memantyną lub donepezylem na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa obu leków stosowanych w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73]. Z powyższych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie porównanie memantyny z donepezylem w zakresie oceny wpływu leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa, które uzupełniono wynikami oceny porównania pośredniego memantyny z donepezylem w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny oraz profil bezpieczeństwa obu leków w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu [73], włączonego do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 21. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym [73].

Punkt końcowy	Badanie [73]
Skuteczność kliniczna	
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna	+ główny punkt końcowy badania
Skala BEHAVE-AD (ang. <i>Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease</i>) – skala ogólnej oceny objawów behawioralnych: punktacja od 0 do 75, wyższy wynik oznacza pogorszenie objawów	+ główny punkt końcowy badania
Odpowiedź na leczenie	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	+
Profil bezpieczeństwa	
Działania niepożądane (ogółem)	+
Poszczególne działania niepożądane	+
Zgony (z jakichkolwiek przyczyn)	+

+ punkt końcowy oceniany w badaniu.

W badaniu [73] memantynę bezpośrednio porównywano z donepezylem, rywastygminą i galantaminą, w niniejszym rozdziale uwzględniono jedynie porównanie memantyny z donepezylem. Wyniki z

zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mają co najmniej 1 pomiar z zakresu skuteczności (N=90). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=90). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę (średnia), a dawka donepezylu wyniosła 10 mg/dobę (średnia) [73]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek 71e mantyną) [162] oraz w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowoderek donepezylu [421]-[445].

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej memantyny względem donepezylu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W wyniku wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano badania, w których porównywano memantynę z placebo [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] i donepezyl z placebo [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz badania, w których porównywano memantynę z placebo [11]-[12], [13]-[14], [15] i donepezyl z placebo [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54]-[55] w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Porównanie pośrednie memantyny z donepezylem poprzez wspólny komparator placebo jest możliwe w przypadku badań [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18] w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu ze względu na ich dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach: [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18], włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 22. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18].

Punkt końcowy	Badanie				
	[11]-[12]	[13]-[14]	[16]	[17]	[18]
Skuteczność kliniczna					
Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>) – skala oceny zdolności poznawczych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorsze funkcje poznawcze	+	+	+	+	+^
	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania		główny punkt końcowy badania
Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) – skala	+	+	+	-	-
	główny	główny	główny		

Punkt końcowy	Badanie				
	[11]-[12]	[13]-[14]	[16]	[17]	[18]
ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna: punktacja od 1 do 7, wyższy wynik oznacza pogorszenie zdolności pacjenta do pojmowania	punkt końcowy badania	punkt końcowy badania	punkt końcowy badania		
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna	+	+	-	-	-
Skala ADCS-ADL ²³ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i>) – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna: punktacja od 0 do 78, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	+	+	-	-	-
Odpowiedź na leczenie	-	+	-	-	-
Skala MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego: punktacja od 0 do 30, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze	-	-	+	-	-
Skala CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>) – skala klinicznej oceny otępienia: punktacja 0-18, wyższy wynik wskazuje silniejsze otępienie	-	-	+	-	+
Ocena jakości życia pacjenta	-	-	+	-	-
Ocena zmian w mózgu	-	-	-	+	-
Skala J-CGIC (ang. japońska wersja skali <i>Clinical Global Impression of Change</i>) – skala ogólnej oceny zmiany stanu klinicznego pacjenta: punktacja 0-7, wyższy wynik wskazuje gorszy stan pacjenta	-	-	-	-	+ główny punkt końcowy badania
Skala MENFIS (ang. <i>Mental Function Impairment Scale</i>) – skala oceny pogorszenia stanu umysłowego: punktacja 0-78, wyższy wynik wskazuje gorszy stan pacjenta	-	-	-	-	+
Skala CMCS (ang. <i>Caregiver-rater Modified Crichton Scale</i>) – zmodyfikowana skala Crichtona dotycząca oceny dokonana przez opiekuna	-	-	-	-	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	+	+	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	+	+	-	-	-
Profil bezpieczeństwa					
Zgon (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	+	-	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	+	+	+	-	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	+	+	+	+	-
Działania niepożądane (ogółem)	+	+	-	+	+
Poszczególne działania niepożądane	+	+	+	-	+

+ punkt końcowy oceniany w badaniu, - punkt końcowy nieoceniany w badaniu. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie punkty końcowe analizowane w badaniach z zastosowaniem donepezylu, które można było porównać pośrednio z badaniami z zastosowaniem memantyny. ^ oceny dokonywano w zmodyfikowanej wersji japońskiej skali ADAS-cog.

W badaniu [11]-[12] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus (N=394). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co

najmniej 1 dawkę leku (N=403). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Pacjenci mieli możliwość kontynuowania udziału w badaniu przez kolejne 28 tygodni [98]. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [11]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [13]-[14] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji APTS (ang. *All Patients Treated Set*), którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus (N=461) oraz w populacji CS24/ OC (ang. *24 week Completers Set/ Observed Cases*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji FAS, którzy przyjmowali lek przez 24 tygodnie trwania badania i mają pomiary w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus przeprowadzone w czasie wizyty kontrolnej w 24. tygodniu trwania badania (N=403). Populację APTS zdefiniowano jako populację wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=470). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej (jak populacja APTS) jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=470). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [13]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [16] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, dla których są dostępne wszystkie wymagane wstępne pomiary i mają co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu leczenia (N=473). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono również dla populacji FEP (ang. *Fully Evaluable Population*) zdefiniowanej jako pacjenci, którzy ukończyli udział w trwającej 24 tygodnie fazie podwójnie zamaskowanej badania, przyjmując co najmniej 80% zaplanowanych dawek leku oraz którzy odbyli co najmniej 2 wizyty kontrolne w fazie podwójnie zamaskowanej, a także nie naruszyli znacząco wymagań protokołu badania. Brak definicji populacji bezpieczeństwa. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej oraz 6 tygodni fazy wypłukania pojedynczo zamaskowanej. Zastosowana w badaniu dawka donepezylu wyniosła 5 i 10 mg/dobę [16]. Dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowodorek donepezylu [421]-[445].

W badaniu [17] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, dla których są dostępne wymagane wstępne pomiary i mają pomiary wykonane po rozpoczęciu leczenia (N=67). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24

tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka donepezylu wyniosła 10 mg/dobę [17]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowodorek donepezylu [421]-[445].

W badaniu [18] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=268), którzy otrzymali zgodę na udział w badaniu, zostali poddani badaniu co najmniej 1 raz po rozpoczęciu leczenia i mają pomiary skuteczności leczenia (N=263). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono również dla populacji PC (ang. *Protocol Compatible*) zdefiniowanej jako pacjenci, którzy wypełnili wymagania protokołu badania (N=228). Brak definicji populacji bezpieczeństwa (N=267). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka donepezylu wyniosła 5 mg/dobę [18]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowodorek donepezylu [421]-[445].

5.4.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

5.4.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [73] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].

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*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, 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),
 - prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czyli poprawy wyników w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych,
- w okresie 12 miesięcy obserwacji.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [73] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF).

Tabela 24. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa badana Memantyna Średnia \pm SD N=48	Grupa kontrolna Donepezyl Średnia \pm SD N=42	MD [95% CI]*	Wartość p*
Skala NPI — skala oceny objawów neuropsychicznych	Wartości wstępne	33,19 \pm 6,80	34,52 \pm 6,25	-1,33 [-4,04; 1,38]	>0,05
	6	29,34 \pm 7,46	31,53 \pm 7,67	-2,19 [-5,32; 0,94]	>0,05
	12	29,40 \pm 8,08	30,85 \pm 7,20	-1,45 [-4,63; 1,73]	>0,05
Skala BEHAVE-AD — skala oceny objawów behawioralnych	Wartości wstępne	33,19 \pm 6,80	34,07 \pm 5,46	-0,88 [-3,45; 1,69]	>0,05
	6	29,35 \pm 7,46	32,22 \pm 5,72	-2,87 [-5,65; -0,09]	<0,05
	12	29,40 \pm 8,08	31,79 \pm 5,59	-2,39 [-5,30; 0,52]	>0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że obie grupy (grupa badana leczona memantyną vs grupa kontrolna leczona donepezylem) **nie różniły się istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) średnimi wynikami uzyskanymi w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych przed rozpoczęciem leczenia.

Podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu wiąże się z:

- **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawą** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali BEHAVE-AD po 6 miesiącach leczenia,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali NPI po 6 i 12 miesiącach leczenia oraz skali BEHAVE-AD po 12 miesiącach leczenia.

Istotną statystycznie redukcję wykazano pomiędzy wartościami wstępnymi, a tymi uzyskanymi po 6 i 12 miesiącach leczenia [73]:

- memantyną w skali NPI ($p < 0,001$ w teście t par wiązanych i w teście rang Wilcoxona) oraz w skali BEHAVE-AD ($p < 0,001$ w teście t par wiązanych, $p = 0,002$ w teście rang Wilcoxona),

- donepezylem w skali NPI ($p=0,011$ w teście t par wiązanych, $p=0,008$ w teście rang Wilcoxona) oraz w skali BEHAVE-AD ($p=0,011$ w teście t par wiązanych, $p=0,039$ w teście rang Wilcoxona).

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana \pm SD N=48	Grupa kontrolna Donepezyl Średnia zmiana \pm SD N=42	MD [95% CI]*	Wartość p*
Domeny skali NPI — skali oceny objawów neuropsychicznych				
Urojenia (ang. delusions)	-0,87 \pm 0,29	-0,08 \pm 0,88	-0,79 [-1,05; -0,53]	<0,05
Omamy (ang. hallucinations)	-0,24 \pm 0,40	-0,17 \pm 0,44	-0,07 [-0,24; 0,10]	>0,05
Pobudzenie/ agresja	-1,07 \pm 0,65	-0,78 \pm 0,28	-0,29 [-0,50; -0,08]	<0,05
Depresja/ dysforia	-0,12 \pm 0,45	-0,31 \pm 0,29	0,19 [0,03; 0,35]	<0,05
Lęk	-0,58 \pm 0,30	-0,54 \pm 0,30	-0,04 [-0,16; 0,08]	>0,05
Euforia	-0,14 \pm 0,43	-0,17 \pm 0,45	0,03 [-0,15; 0,21]	>0,05
Apatia	-0,09 \pm 0,88	-0,84 \pm 0,29	0,75 [0,47; 1,03]	<0,05
Odhamowanie	-0,64 \pm 0,29	-0,64 \pm 0,29	0,00 [-0,12; 0,12]	>0,05
Drażliwość/ chwiejność	-0,46 \pm 0,30	-0,64 \pm 0,29	0,18 [0,06; 0,30]	<0,05
Zaburzenia zachowania motorycznego	0,23 \pm 0,40	-0,06 \pm 0,73	0,29 [0,05; 0,53]	<0,05
Zaburzenia snu	-0,10 \pm 0,44	-0,21 \pm 0,40	0,11 [-0,06; 0,28]	>0,05
Zaburzenia łaknienia i odżywiania	-0,10 \pm 0,44	-0,09 \pm 0,88	-0,01 [-0,29; 0,27]	>0,05
Domeny skali BEHAVE-AD — skali oceny objawów behawioralnych				
Urojeniowe i paranoidalne poglądy	-0,78 \pm 0,88	-0,16 \pm 0,43	-0,62 [-0,91; -0,33]	<0,05
Omamy (ang. hallucinations)	-0,47 \pm 0,30	-0,28 \pm 0,39	-0,19 [-0,33; -0,05]	<0,05
Zaburzenia aktywności	0,01 \pm 0,44	-0,06 \pm 0,73	0,07 [-0,18; 0,32]	>0,05
Agresja	-0,97 \pm 0,28	-0,84 \pm 0,28	-0,13 [-0,25; -0,01]	<0,05
Zaburzenia cyklu dobowego	-0,05 \pm 0,73	-0,02 \pm 0,74	-0,03 [-0,33; 0,27]	>0,05
Zaburzenia afektywne	-0,24 \pm 0,40	-0,15 \pm 0,47	-0,09 [-0,27; 0,09]	>0,05
Lęki i fobie	-0,72 \pm 0,78	-0,76 \pm 0,88	0,04 [-0,30; 0,38]	>0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej donepezylu wiąże się z:

- 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 okresie 12 miesięcy obserwacji.

Ponadto, **istotną statystycznie redukcję** wykazano pomiędzy wartościami wstępnymi, a tymi uzyskanymi po 12 miesiącach leczenia memantyną w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w domenie pobudzenie/ agresja ($p = 0,001$) [73].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę zmian ocen w skalach: MMSE – oceniającej stan umysłowy, IADL – oceniającej sprawność w wykonywaniu instrumentalnych czynności dnia codziennego oraz ADL – oceniającej sprawność w wykonywaniu czynności dnia codziennego. **Nie wykazano istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **zmian** po upływie 12 miesięcy terapii względem wartości wstępnych, zarówno w grupie badanej leczonej memantyną, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej donepezyl [73].

5.4.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [73] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna [n (%)] N=48	Grupa kontrolna Donepezyl [n (%)] N=42	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Działania niepożądane (ogółem)	20 (41,7)	23 (54,8)	0,76 [0,49; 1,17]	>0,05*	-
Pobudzenie	4 (8,3)	3 (7,1)	1,17 [0,31; 4,47]	>0,05*	-
Splątanie	3 (6,3)	2 (4,8)	1,31 [0,27; 6,37]	>0,05*	-

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna [n (%)] N=48	Grupa kontrolna Donepezyl [n (%)] N=42	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Bezsennaść	3 (6,3)	3 (7,1)	0,88 [0,21; 3,64]	>0,05*	-
Sedacja	1 (2,1)	0 (0)	Peto OR=6,52 [0,13; 331,51]	>0,05*	-
Ból głowy	1 (2,1)	2 (4,8)	0,44 [0,06; 3,24]	>0,05*	-
Nudności	0 (0)	3 (7,1)	Peto OR=0,11 [0,01; 1,11]	>0,05*	-
Wymioty	0 (0)	2 (4,8)	Peto OR=0,11 [0,01; 1,87]	>0,05*	-
Jadłowstręt	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Utrata masy ciała	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zgony (ogółem)^	6 (12,5*)	5 (11,9*)	1,05 [0,36; 3,06]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, 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.

Większość odnotowanych działań niepożądanych była przejściowa, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ustępowała spontanicznie w miarę trwania leczenia, bez potrzeby stosowania dodatkowego leczenia, wystarczyło jedynie zmniejszenie szybkości miareczkowania leków. Ponadto, nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych, ani parametrów życiowych [73].

5.4.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

5.4.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [11]-[12], [13]-[14], [16], [17], [18] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 27. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu [11], [13] vs [16], [17].

Punkt końcowy	Referencja	Dawka	Okres obserwacji	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa wspólnego komparatora Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	36/201 (17,9*)	35/202 (17,3*)	1,03 [0,68; 1,57]	>0,05	-	
	[13]			47/318 (14,8)	14/152 (9,2)	1,60 [0,93; 2,82]	>0,05	-	
	[16]			23*/154 (15)	32*/162 (20)	0,76 [0,46; 1,22]	>0,05	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,12 [model fixed]*						1,60 [0,88; 2,90]	>0,05	-
	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	36/201 (17,9*)	35/202 (17,3*)	1,03 [0,68; 1,57]	>0,05	-	
	[13]			47/318 (14,8)	14/152 (9,2)	1,60 [0,93; 2,82]	>0,05	-	
	[16]			50*/157 (32)	32*/162 (20)	1,61 [1,10; 2,37]	<0,05	8 [5; 40]	
	[17]	10 mg/dobę	6/34 (17,6*)	10/33 (30,3*)	0,58 [0,24; 1,37]	>0,05	-		
	Wynik porównania pośredniego, p=0,61 [model fixed]*						0,88 [0,54; 1,44]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, 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), zarówno przy zastosowaniu donepezylu w dawce 5 mg/dobę [11], [13] vs [16], jak i 10 mg/dobę [11], [13] vs [16], [17].

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniach [11], [16] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF). W badaniu [13] ze względu na brak wartości SD/SE nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń, dlatego wyników badania [13] nie uwzględniono w porównaniu pośrednim.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu – analiza LOCF [11] vs [16].

Punkt końcowy	Referencja	Dawka	Okres obserwacji	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa wspólnego komparatora Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	WMD/MD [95% CI]	Wartość p	
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	-0,8±7,82 [195]	1,1±7,88 [198]	-1,9 [-3,1; -0,6]^ -1,9 [-0,45; -0,35]*	0,003^ <0,05*	
	[16]	5 mg/dobę		-0,67±6,29* (SE=0,51) [152]	1,82±6,06* (SE=0,49) [153]	-2,49^^ -2,49 [-3,88; -1,10]*	<0,0001^^ <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,97 [model fixed]*						WMD= 0,59 [-27,10; 28,28]	>0,05
	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	-0,8±7,82 [195]	1,1±7,88 [198]	-1,9 [-3,1; -0,6]^ -1,9 [-0,45; -0,35]*	0,003^ <0,05*	
	[16]	10 mg/dobę		-1,06±6,25* (SE=0,51) [150]	1,82±6,06* (SE=0,49) [153]	-2,88^^ -2,88 [-4,27; -1,49]*	<0,0001^^ <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,94 [model fixed]*						WMD= 0,98 [-26,67; 28,63]	>0,05
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny pacjenta do pojmowania	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	4,20±0,96 [196]	4,52±1,06 [197]	-0,32 [-0,52; -0,12]*	0,004^ <0,05*	
	[16]	5 mg/dobę		4,15±1,10* (SE=0,09) [149]	4,51±1,00* (SE=0,08) [152]	0,36^^ -0,36 [-0,60; -0,12]*	0,0047^^ <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,98 [model fixed]*						WMD= 0,04 [-4,00; 4,08]	>0,05
	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	-0,8±7,82 [195]	1,1±7,88 [198]	-1,9 [-3,1; -0,6]^ -1,9 [-0,45; -0,35]*	0,003^ <0,05*	
	[16]	10 mg/dobę		4,07±0,85* (SE=0,07) [149]	4,51±1,00* (SE=0,08) [152]	-0,44^^ -0,44 [-0,65; -0,23]*	<0,0001 <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,90 [model fixed]*						WMD= -1,46 [-23,37; 20,46]	>0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t [11]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji [16].

Przeprowadzone porównanie pośrednie 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 ([11] vs [16]).

5.4.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W MONOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO CHLOROWODORKU DONEPEZYLU W MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu [11], [13] vs [16], [17], [18].

Punkt końcowy	Referencja	Dawka	Okres obserwacji	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa wspólnego komparatora Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	19/201 (9,5)	10/202 (5,0)	1,91 [0,93; 3,95]	0,09^ >0,05*	-	
	[13]			28/318 (8,8)	6/152 (3,9)	2,23 [0,98; 5,18]	>0,05*	-	
	[16]	5 mg/dobę		9*/154 (6)	11*/162 (7)	0,86 [0,38; 1,97]	>0,05*	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,098 [model random]*						2,37 [0,85; 6,58]	>0,05	-
	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	19/201 (9,5)	10/202 (5,0)	1,91 [0,93; 3,95]	0,09^ >0,05*	-	
	[13]			28/318 (8,8)	6/152 (3,9)	2,23 [0,98; 5,18]	>0,05*	-	
	[16]	10 mg/dobę		25*/157 (16)	11*/162 (7)	2,35 [1,22; 4,57]	<0,05*	11 [6; 44]	
	[17]		0/34 (0*)	1/33 (3,0*)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,620]	>0,05*	-		
	Wynik porównania pośredniego, p=0,78 [model fixed]*						Peto OR=0,88 [0,37; 2,10]	>0,05	-
	Zgony**	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	1/201 (0,5*)	1/202 (0,5*)	1,00 [0,11; 9,59]	>0,05*	-
[13]		5/318 (1,6*)			2/152 (1,3*)	1,19 [0,27; 5,31]	>0,05*	-	
[16]		5 mg/dobę	0/154 (0*)		1/162 (0,6*)	Peto OR=0,14 [0,003; 7,175]	>0,05*	-	
Wynik porównania pośredniego, p=0,33 [model fixed]*						Peto OR=8,03 [0,13; 513,26]	>0,05	-	
[11]		20 mg/dobę	24 tygodnie	1/201 (0,5*)	1/202 (0,5*)	1,00 [0,11; 9,59]	>0,05*	-	

Punkt końcowy	Referencja	Dawka	Okres obserwacji	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa wspólnego komparatora Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*	
	[13]			5/318 (1,6*)	2/152 (1,3*)	1,19 [0,27; 5,31]	>0,05*	-	
	[16]	10 mg/dobę		1/157 (0,6*)	1/162 (0,6*)	1,03 [0,11; 9,83]	>0,05*	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,95 [model fixed]*						1,11 [0,05; 24,56]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	20*/201 (10)	20*/202 (10)	1,00 [0,56; 1,80]	>0,05*	-	
	[13]			32*/318 (10,0)	9*/152 (6,0)	1,70 [0,85; 3,44]	>0,05*	-	
	[16]			7/154 (5)	9/162 (6)	0,82 [0,32; 2,07]	>0,05*	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,44 [model fixed]*						1,52 [0,52; 4,40]	>0,05	-
	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	20*/201 (10)	20*/202 (10)	1,00 [0,56; 1,80]	>0,05*	-	
	[13]			32*/318 (10,0)	9*/152 (6,0)	1,70 [0,85; 3,44]	>0,05*	-	
	[16]			15/157 (10)	9/162(6)	1,72 [0,79; 3,75]	>0,05*	-	
Wynik porównania pośredniego, p=0,49 [model fixed]*						0,72 [0,29; 1,81]	>0,05	-	
Działania niepożądane (ogółem)	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	143*/201 (71)	149*/202 (74)	0,96 [0,85; 1,09]	>0,05*	-	
	[13]			178*/318 (56,0)	80*/152 (52,6)	1,06 [0,89; 1,28]	>0,05*	-	
	[18]			54/136 (40)	33/131 (25)	1,58 [1,11; 2,27]	0,016^{^^} <0,05*	7 [4; 31]	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,02 [model random]*						0,63 [0,92; 0,92]	0,01<p<0,05	-
	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	143*/201 (71)	149*/202 (74)	0,96 [0,85; 1,09]	>0,05*	-	
	[13]			178*/318 (56,0)	80*/152 (52,6)	1,06 [0,89; 1,28]	>0,05*	-	
	[17]			10 mg/dobę	32*/34 (94)	28*/33 (85)	1,11 [0,93; 1,37]	>0,05*	-
Wynik porównania pośredniego, p=0,27 [model fixed]*						0,90 [0,74; 1,09]	>0,05	-	
Zawroty głowy	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	10/201 (5,0)	9/202 (4,5)	1,12 [0,48; 2,62]	0,82 [^] >0,05*	-	
	[13]			17*/318 (5,3)	6*/152 (3,9)	1,35 [0,57; 3,29]	>0,05*	-	
	[16]			5 mg/dobę	15/154 (10)	7/162 (4)	2,25 [0,97; 5,26]	>0,05 ^{^^} >0,05*	-
	Wynik porównania pośredniego, p=0,27 [model fixed]*						0,54 [0,19; 1,59]	>0,05	-
	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	10/201 (5,0)	9/202 (4,5)	1,12 [0,48; 2,62]	0,82 [^]	-	

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Referencja	Dawka	Okres obserwacji	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa wspólnego komparatora Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*	
	[13]			17*/318 (5,3)	6*/152 (3,9)	1,35 [0,57; 3,29]	>0,05*	-	
	[16]	10 mg/dobę		13/157 (8)	7/162 (4)	1,92 [0,81; 4,56]	>0,05^^ >0,05*	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,42 [model fixed]*						0,64 [0,21; 1,91]	>0,05	-
Ból głowy	[11]	20 mg/dobę	24 tygodnie	13/201 (6,5)	9/202 (4,5)	1,45 [0,65; 3,25]	0,39^ >0,05*	-	
	[13]			18*/318 (5,7)	3*/152 (2,0)	2,87 [0,92; 9,05]	>0,05*	-	
	[18]	5 mg/dobę		4/136 (3)	1/131 (1)	3,85 [0,59; 25,47]	0,394^^ >0,05*	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,51 [model fixed]*						0,47 [0,05; 4,59]	>0,05	-
Nieżyt nosa	[13]	20 mg/dobę	24 tygodnie	14*/318 (4,4)	7*/152 (4,6)	0,96 [0,41; 2,27]	>0,05*	-	
	[16]	5 mg/dobę		1/154 (1)	4/162 (2)	0,26 [0,04; 1,73]	>0,05*	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,28 [model fixed]*						3,64 [0,35; 38,25]	>0,05	-
	[13]	20 mg/dobę	24 tygodnie	14*/318 (4,4)	7*/152 (4,6)	0,96 [0,41; 2,27]	>0,05*	-	
	[16]	10 mg/dobę		9/157 (6)	4/162 (2)	2,32 [0,78; 7,00]	>0,05*	-	
	Wynik porównania pośredniego, p=0,23 [model fixed]*						0,41 [0,10; 1,77]	>0,05	-

** odnotowane w trakcie badań zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [11]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [18]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [16].

5.4. Analiza efektywności klinicznej chlorowodorku memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu do chlorowodorku donepezylu w ramach monoterapii

5.5. Analiza efektywności klinicznej chlorowodorku memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu do rywastygminy w ramach monoterapii



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) [11], [13] vs [18],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [16] oraz ryzyka wystąpienia: zgonu [11], [13] vs [16], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [16], zawrotów głowy [11], [13] vs [16], bólu głowy [11], [13] vs [18], nieżyty nosa [13] vs [16].

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 [11], [13] vs [16], [17] oraz ryzyka wystąpienia: zgonu [11], [13] vs [16], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [16], działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [17], zawrotów głowy [11], [13] vs [16], nieżyty nosa [13] vs [16].

5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej w zakresie poprawy zdolności poznawczych, sprawności i stanu klinicznego memantyny (chlorowodorku memantyny), w porównaniu do rywastygminy, stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Natomiast, odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące wpływ leczenia memantyną lub rywastygminą na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa obu leków stosowanych w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73]. Z powyższych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie porównanie memantyny z rywastygminą w zakresie oceny wpływu leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa, które uzupełniono wynikami oceny porównania pośredniego memantyny z rywastygminą w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny oraz profil bezpieczeństwa obu leków w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu [73], włączonego do niniejszej analizy klinicznej.

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 30. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym [73].

Punkt końcowy	Badanie [73]
Skuteczność kliniczna	
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna	+ główny punkt końcowy badania
Skala BEHAVE-AD (ang. <i>Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease</i>) – skala ogólnej oceny objawów behawioralnych: punktacja od 0 do 75, wyższy wynik oznacza pogorszenie objawów	+ główny punkt końcowy badania
Odpowiedź na leczenie	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	+
Profil bezpieczeństwa	
Działania niepożądane (ogółem)	+
Poszczególne działania niepożądane	+
Zgony (z jakichkolwiek przyczyn)	+

+ punkt końcowy oceniany w badaniu.

W badaniu [73] memantynę bezpośrednio porównywano z donepezylem, rywastygminą i galantaminą, w niniejszym rozdziale uwzględniono jedynie porównanie memantyny z rywastygminą. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mają co najmniej 1 pomiar z zakresu skuteczności (N=94). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=94). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę (średnia), a dawka rywastygminy 12 mg/dobę (średnia) [73]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162] oraz w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających rywastygminę [446]-[472].

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie memantyny względem rywastygminy w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W wyniku wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano badania, w których porównywano memantynę z placebo [57], [56], [58], [59], [60], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]. Porównanie pośrednie memantyny z rywastygminą poprzez wspólny komparator placebo jest możliwe w przypadku badań [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57] ze względu na ich dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach: [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57], włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 31. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57].

Punkt końcowy	Badanie			
	[11]-[12]	[13]-[14]	[56]	[57]
Skuteczność kliniczna				
Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>) – skala oceny zdolności poznawczych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorsze funkcje poznawcze	+	+	+	+
Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna: punktacja od 1 do 7, wyższy wynik oznacza pogorszenie zdolności pacjenta do pojmowania	+	+	-	+
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna	+	+	+	-
Skala ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>) – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna: punktacja od 0 do 78, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	+	+	+	-
Odpowiedź na leczenie	-	+	-	-
Skala ADCS-CGCI (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change</i>) – skala ogólnej oceny stanu pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta	-	-	+	-
Skala MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego: punktacja od 0 do 30, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze	-	-	+	+
Test TPC (ang. <i>Ten Point-Clock Drawing Test</i>) – test oceniający zdolności wzrokowo-przestrzenne i sprawność pacjentów	-	-	+	-
Test TMT-PA (ang. <i>Trail Making Test – Part A</i>) – test oceniający uwagę i sprawność wzrokową oraz ruchową pacjentów	-	-	+	-
Skala PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>) – skala oceny sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności: punktacja od 0 do 100, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność	-	-	-	+
Skala GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>) – skala oceny ogólnej deterioracji: skala obejmuje 7 stadiów sprawności pacjenta i jego funkcji poznawczych, wyższy wynik oznacza gorszą sprawność pacjenta i jego funkcji poznawczych	-	-	-	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	+	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	+	+	+	+
Profil bezpieczeństwa				
Zgon (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+	+	+
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	+	+	+	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	+	+	+	+
Działania niepożądane (ogółem)	+	+	+	+

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie			
	[11]-[12]	[13]-[14]	[56]	[57]
Poszczególne działania niepożądane	+	+	+	+

+ punkt końcowy oceniany w badaniu, - punkt końcowy nieoceniany w badaniu. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie punkty końcowe analizowane w badaniach z zastosowaniem rywastygminy, które można było porównać pośrednio z badaniami z zastosowaniem memantyny.

W badaniu [11]-[12] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus (N=394). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=403). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Pacjenci mieli możliwość kontynuowania udziału w badaniu przez kolejne 28 tygodni [98]. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [11]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [13]-[14] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji APTS (ang. *All Patients Treated Set*), którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus (N=461) oraz w populacji CS24/ OC (ang. *24 week Completers Set/ Observed Cases*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji FAS, którzy przyjmowali lek przez 24 tygodnie trwania badania i mają pomiary w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus przeprowadzone w czasie wizyty kontrolnej w 24. tygodniu trwania badania (N=403). Populację APTS zdefiniowano jako populację wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=470). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej (jak populacja APTS) jako wszyscy pacjenci zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=470) do badania. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę [13]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [56] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=1195), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mają co najmniej 1 ważny pomiar z fazy wstępnej badania oraz po rozpoczęciu badania dotyczący jednego z głównych punktów końcowych (uzyskany w okresie nie dłuższym niż 2 dni od przyjęcia leku) (N=1053). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mają co najmniej 1 ważny pomiar z zakresu bezpieczeństwa (N=1190). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka rywastygminy wyniosła 3-12 mg/dobę (w badaniu uwzględniono dwie inne grupy leczone rywastygminą, jednak stosowano ją w postaci plastrów, wyniki

te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, ponieważ droga podania leku była inna od doustnej). Średnia dawka rywastygminy przyjmowana przez pacjentów wyniosła 9,7 (SD: 3,4) mg/dobę, podawano ją w 2 podzielonych dawkach [56]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających rywastygminę [446]-[472].

W badaniu [57] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania niezależnie od tego czy przyjęli czy nie lek (N=678). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mają co najmniej 1 ważny pomiar z zakresu bezpieczeństwa (N=677). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 26 tygodni. Zastosowana w badaniu dawka rywastygminy wyniosła 2-12 mg/dobę. Średnia dawka rywastygminy przyjmowana przez pacjentów wyniosła 9,6 (SD: 2,76) mg/dobę w grupie otrzymującej lek w 3 podzielonych dawkach oraz 8,9 (SD: 2,93) mg/dobę w grupie otrzymującej lek w 2 podzielonych dawkach (w niniejszej analizie uwzględniono grupę otrzymującą lek w 2 podzielonych dawkach) [57]. Dawka leku była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających rywastygminę [446]-[472].

5.5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

5.5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [73] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 32. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].

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*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, 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),
- prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czyli poprawy wyników w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych,

w okresie 12 miesięcy obserwacji.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [73] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF).

Tabela 33. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa badana Memantyna Średnia ± SD N=48	Grupa kontrolna Rywastygmina Średnia ± SD N=46	MD [95% CI]*	Wartość p*
Skala NPI — skala oceny objawów neuropsychicznych	Wartości wstępne	33,19±6,80	34,58±6,30	-1,39 [-4,04; 1,26]	>0,05
	6	29,34±7,46	31,49±7,63	-2,15 [-5,20; 0,90]	>0,05
	12	29,40±8,08	30,85±7,21	-1,45 [-4,55; 1,65]	>0,05
Skala BEHAVE-AD — skala oceny objawów behawioralnych	Wartości wstępne	33,19±6,80	34,63±6,53	-1,44 [-4,14; 1,26]	>0,05
	6	29,35±7,46	31,66±6,78	-2,31 [-5,20; 0,58]	>0,05
	12	29,40±8,08	31,15±6,49	-1,75 [-4,72; 1,22]	>0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, 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 skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i po 6 i 12 miesiącach terapii.

Istotną statystycznie redukcję wykazano pomiędzy wartościami wstępnymi, a tymi uzyskanymi po 6 i 12 miesiącach leczenia [73]:

- memantyną w skali NPI ($p < 0,001$ w teście t par wiązanych i w teście rang Wilcoxona) oraz w skali BEHAVE-AD ($p < 0,001$ w teście t par wiązanych, $p = 0,002$ w teście rang Wilcoxona),
- rywastygminą w skali NPI ($p = 0,030$ w teście t par wiązanych, $p = 0,046$ w teście rang Wilcoxona) oraz w skali BEHAVE-AD ($p = 0,030$ w teście t par wiązanych, ale nie w teście rang Wilcoxona $p = 0,094$).

Tabela 34. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana \pm SD N=48	Grupa kontrolna Rywastygmina Średnia zmiana \pm SD N=46	MD [95% CI]*	Wartość p*
Domeny skali NPI — skali oceny objawów neuropsychicznych				
Urojenia (ang. delusions)	-0,87 \pm 0,29	-0,55 \pm 0,30	-0,32 [-0,44; -0,20]	<0,05
Omamy (ang. hallucinations)	-0,24 \pm 0,40	-0,52 \pm 0,31	0,28 [0,13; 0,43]	<0,05
Pobudzenie/ agresja	-1,07 \pm 0,65	-1,20 \pm 0,20	0,13 [-0,07; 0,33]	>0,05
Depresja/ dysforia	-0,12 \pm 0,45	0,22 \pm 0,40	-0,34 [-0,51; -0,17]	<0,05
Lęk	-0,58 \pm 0,30	-0,83 \pm 0,28	0,25 [0,13; 0,37]	<0,05
Euforia	-0,14 \pm 0,43	-0,21 \pm 0,40	0,07 [-0,10; 0,24]	>0,05
Apatia	-0,09 \pm 0,88	0,89 \pm 0,25	-0,98 [-1,24; -0,72]	<0,05
Odhamowanie	-0,64 \pm 0,29	-0,43 \pm 0,28	-0,21 [-0,33; -0,09]	<0,05
Drażliwość/ chwiejność	-0,46 \pm 0,30	-0,58 \pm 0,30	0,12 [-0,001; 0,24]	>0,05
Zaburzenia zachowania motorycznego	0,23 \pm 0,40	-0,22 \pm 0,40	0,45 [0,29; 0,61]	<0,05
Zaburzenia snu	-0,10 \pm 0,44	-0,16 \pm 0,47	0,06 [-0,12; 0,24]	>0,05
Zaburzenia łaknienia i jedzenia	-0,10 \pm 0,44	-0,12 \pm 0,45	0,02 [-0,16; 0,20]	>0,05
Domeny skali BEHAVE-AD — skali oceny objawów behawioralnych				
Urojeniowe i paranooidalne poglądy	-0,78 \pm 0,88	-0,29 \pm 0,47	-0,49 [-0,78; -0,20]	<0,05
Omamy (ang. hallucinations)	-0,47 \pm 0,30	-0,37 \pm 0,44	-0,10 [-0,25; 0,05]	>0,05
Zaburzenia aktywności	0,01 \pm 0,44	-0,20 \pm 0,43	0,21 [0,03; 0,39]	<0,05
Agresja	-0,97 \pm 0,28	-1,14 \pm 0,43	0,17 [0,02; 0,32]	<0,05
Zaburzenia cyklu dobowego	-0,05 \pm 0,73	-0,34 \pm 0,38	0,29 [0,05; 0,53]	<0,05
Zaburzenia afektywne	-0,24 \pm 0,40	-0,12 \pm 0,44	-0,12 [-0,29; 0,05]	>0,05
Lęki i fobie	-0,72 \pm 0,78	-1,02 \pm 0,64	0,30 [0,01; 0,59]	<0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej rywastygminy wiąże się z:

- **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 okresie 12 miesięcy obserwacji.

Istotną statystycznie redukcję wykazano pomiędzy wartościami wstępnymi, a tymi uzyskanymi po 12 miesiącach leczenia [73]:

- memantyną w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w domenie pobudzenie/ agresja ($p = 0,001$),
- rywastygminą w skali NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych w domenie pobudzenie/ agresja ($p = 0,002$),
- rywastygminą w skali BEHAVE-AD oceniającej nasilenie objawów behawioralnych w domenach: agresja oraz lęk i fobie ($p = 0,001$).

Dodatkowo, przeprowadzono analizę zmian ocen w skalach: MMSE – oceniającej stan umysłowy, IADL – oceniającej sprawność w wykonywaniu instrumentalnych czynności dnia codziennego oraz ADL – oceniającej sprawność w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian po upływie 12 miesięcy terapii względem wartości wstępnych, zarówno w grupie badanej leczonej memantyną, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej rywastygminę [73].

5.5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [73] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna [n (%)] N=48	Grupa kontrolna Rywastygmina [n (%)] N=46	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Działania niepożądane (ogółem)	20 (41,7)	20 (43,5)	0,96 [0,60; 1,54]	>0,05*	-
Pobudzenie	4 (8,3)	2 (4,3)	1,92 [0,43; 8,68]	>0,05*	-
Splątanie	3 (6,3)	2 (4,3)	1,44 [0,30; 6,98]	>0,05*	-
Bezsennaść	3 (6,3)	1 (2,2)	2,88 [0,43; 19,72]	>0,05*	-
Sedacja	1 (2,1)	1 (2,2)	0,96 [0,10; 9,03]	>0,05*	-
Ból głowy	1 (2,1)	1 (2,2)	0,96 [0,10; 9,03]	>0,05*	-
Nudności	0 (0)	3 (6,5)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,22]	>0,05*	-
Wymioty	0 (0)	3 (6,5)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,22]	>0,05*	-
Jadłowstręt	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Utrata masy ciała	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zgony (ogółem)^	6 (12,5*)	5 (10,9*)	1,15 [0,40; 3,35]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, 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.

Większość odnotowanych działań niepożądanych była przejściowa, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ustępowała spontanicznie w miarę trwania leczenia, bez potrzeby stosowania dodatkowego leczenia, wystarczyło jedynie zmniejszenie szybkości miareczkowania leków. Ponadto, nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych, ani parametrów życiowych [73].

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5.5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

5.5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [11]-[12], [13]-[14], [56] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie, a dla badania [57] dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tygodni.

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy [11], [13] vs [56], [57].

Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa wspólnego komparatora Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	[11]	24 tygodnie	36/201 (17,9*)	35/202 (17,3*)	1,03 [0,68; 1,57]	>0,05	-
	[13]		47/318 (14,8)	14/152 (9,2)	1,60 [0,93; 2,82]	>0,05	-
	[56]		63*/297 (21,2)	36*/302 (11,9)	1,78 [1,23; 2,59]	<0,05	NNH=11 [7; 30]
	[57]	26 tygodni	54/229 (23,6*)	33/222 (14,9*)	1,59 [1,08; 2,35]	<0,05	NNH=11 [6; 69]
	Wynik porównania pośredniego, p=0,14 [model fixed]*					0,72 [0,47; 1,11]	>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	[11]	24 tygodnie	0/201 (0*)	5/202 (2,5*)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,78]	<0,05	NNT=40 [18; 175]
	[13]		4/318 (1,3)	2/152 (1,3)	0,96 [0,21; 4,44]	>0,05	-
	[56]		8*/297 (2,7)	6*/302 (2,0)	1,36 [0,47; 3,93]	>0,05	-
	[57]	26 tygodni	0/229 (0)	1/222 (<1)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,612]	>0,05	-
	Wynik porównania pośredniego, p=0,16 [model fixed]*					Peto OR=0,31 [0,06; 1,56]	>0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzone porównanie pośrednie ([11], [13] vs [56], [57]) wykazało, 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 rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniach [11], [56], [57] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF), w badaniach [11], [13], [57] w ramach analizy OC (ang. *Observed Cases*). W badaniu [13] ze względu na brak wartości SD/SE nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń, dlatego wyników badania [13] nie uwzględniono w porównaniu pośrednim.

Tabela 37. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy – analiza LOCF [11] vs [56], [57].

Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa wspólnego komparatora Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	WMD/MD [95% CI]	Wartość p
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	[11]	24 tygodnie	-0,8±7,82 [195]	1,1±7,88 [198]	-1,9 [-3,1; -0,6]^ -1,9 [-0,45; -0,35]*	0,003^ <0,05*
	[56]		-0,6±6,2 [253]	1,0±6,8 [281]	-1,6 [-2,71; -0,49]	0,003^^ <0,05*
	[57]	26 tygodni	0,8±6,9 [199]	2,7±6,8 [208]	-1,9 [-3,23; -0,57]	<0,05^^^ <0,05*
	Wynik porównania pośredniego, p=0,99 [model fixed]*					WMD= -0,16 [-25,54; 25,23]
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny pacjenta do pojmowania	[11]	24 tygodnie	4,20±0,96 [196]	4,52±1,06 [197]	-0,32 [-0,52; -0,12]*	0,004^ <0,05*
	[57]	26 tygodni	4,1±1,2 [198]	4,5±1,2 [205]	-0,4 [-0,63; -0,17]	<0,05^^^ <0,05*
	Wynik porównania pośredniego, p=0,97 [model fixed]*					WMD= 0,08 [-4,27; 4,43]
Skala ADCS-ADL ₂₃ – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	[11]	24 tygodnie	-2,9±10,78 [196]	-3,0±10,83 [198]	0,1 [-2,03; 2,23]*	0,89^ >0,05*
	[56]		-0,5±9,5 [254]	-2,3±9,4 [281]	1,8 [0,20; 3,40]	0,04^^ <0,05*
	Wynik porównania pośredniego, p=0,93 [model fixed]*					WMD= -1,70 [-41,49; 38,09]
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	[11]	24 tygodnie	-1,4±16,58 [191]	2,1±16,82 [190]	-3,5 [-6,2; -0,8]^ -3,5 [-6,85; -0,15]*	0,01^ <0,05*
	[56]		-2,2±11,9 [253]	-1,7±13,8 [281]	-0,5 [-2,70; 1,70]	0,51^^ >0,05*
	Wynik porównania pośredniego, p=0,92 [model fixed]*					WMD= -3,0 [-61,47; 55,47]

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t [11]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji [56]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t (skala CIBIC-Plus) i test Mantel-Haenszel (skala ADAS-cog) [57].

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:

- ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów ([11] vs [56], [57]),
- CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania ([11] vs [57]),

- ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności ([11] vs [56]),
- NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych ([11] vs [56]).

Tabela 38. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy – analiza OC [11] vs [57].

Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Memantyna Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa wspólnego komparatora Placebo Średnia zmiana ± SD [N]	WMD/ MD [95% CI]*	Wartość p
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	[11]	24 tygodnie	0,0±7,84 [160]	1,0±7,89 [162]	-1,0 [-2,72; 0,72]*	0,13 [^] >0,05*
	[57]	26 tygodni	0,9±7,0 [173]	2,1±6,8 [183]	-1,2 [-2,63; 0,23]	>0,05 ^{^^} >0,05*
	Wynik porównania pośredniego, p=0,99 [model fixed]*				WMD= 0,20 [-28,80; 29,20]	>0,05
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny pacjenta do pojmowania	[11]	24 tygodnie	4,21±1,00 [164]	4,49±1,08 [166]	-0,28 [-0,50; -0,06]*	0,03[^] <0,05*
	[57]	26 tygodni	4,1±1,2 [167]	4,4±1,2 [179]	-0,3 [-0,55; -0,05]	<0,05^{^^} <0,05*
	Wynik porównania pośredniego, p=0,99 [model fixed]*				WMD= 0,02 [-4,38; 4,42]	>0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t [11]. ^{^^} Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t (skala CIBIC-Plus) i test Mantel-Haenszel (skala ADAS-cog) [57].

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:

- ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze pacjentów ([11] vs [57]),
- CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania ([11] vs [57]).

5.5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO RYWASTYGMINY W RAMACH MONOTERAPII [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [11]-[12], [13]-[14], [56] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie, a w badaniu [57] dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tygodni.

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy [11], [13] vs [56], [57].

Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa wspólnego komparatora Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[11]	24 tygodnie	19/201 (9,5)	10/202 (5,0)	1,91 [0,93; 3,95]	0,09 [^] >0,05*	-
	[13]		28/318 (8,8)	6/152 (3,9)	2,23 [0,98; 5,18]	>0,05*	-
	[56]		26*/294 (9)	18*/302 (6)	1,48 [0,84; 2,63]	>0,05*	-
	[57]	26 tygodni	38*/228 (16,7)	20*/222 (9,0)	1,85 [1,12; 3,07]	<0,05^{^^^} <0,05*	13 [7; 67]
	Wynik porównania pośredniego, p=0,58 [model fixed]*					1,21 [0,62; 2,39]	>0,05
Zgon**	[11]	24 tygodnie	1/201 (0,5*)	1/202 (0,5*)	1,00 [0,11; 9,59]	>0,05*	-
	[13]		5/318 (1,6*)	2/152 (1,3*)	1,19 [0,27; 5,31]	>0,05*	-
	[56]		2/294 (0,7*)	4/302 (1,3*)	0,51 [0,11; 2,38]	>0,05*	-
	[57]	26 tygodni	0/228 (0)	0/222 (0)	-	-	-
	Wynik porównania pośredniego, p=0,51 [model fixed]*					2,01 [0,25; 16,30]	>0,05
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[11]	24 tygodnie	20*/201 (10)	20*/202 (10)	1,00 [0,56; 1,80]	>0,05*	-
	[13]		32*/318 (10,0)	9*/152 (6,0)	1,70 [0,85; 3,44]	>0,05*	-
	[56]		21*/294 (7)	27*/302 (9)	0,80 [0,46; 1,37]	>0,05*	-
	[57]	26 tygodni	40*/228 (17,5)	33*/222 (14,9)	1,18 [0,78; 1,80]	>0,05 ^{^^^} >0,05*	-
	Wynik porównania pośredniego, p=0,49 [model fixed]*					1,22 [0,69; 2,14]	>0,05
Działania niepożądane	[11]	24 tygodnie	143*/201 (71)	149*/202 (74)	0,96 [0,85; 1,09]	>0,05*	-

Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa wspólnego komparatora Placebo [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
(ogółem)	[13]		178*/318 (56,0)	80*/152 (52,6)	1,06 [0,89; 1,28]	>0,05*	-
	[56]		186/294 (63)	139/302 (46)	1,37 [1,19; 1,60]	≤0,001^{^^} <0,05*	6 [4; 11]
	[57]	26 tygodni	208*/228 (91,2)	169*/222 (76,1)	1,20 [1,11; 1,31]	<0,05^{^^^} <0,05*	7 [5; 12]
	Wynik porównania pośredniego, p=0,0016 [model random]*					0,42 [0,24; 0,72]	0,001 < p < 0,01
Pobudzenie	[11]	24 tygodnie	15/201 (7,5)	12/202 (5,9)	1,26 [0,61; 2,58]	0,56 [^] >0,05*	-
	[13]		8*/318 (1,6)	7*/152 (4,6)	0,55 [0,21; 1,43]	>0,05*	-
	[57]	26 tygodni	21*/228 (9,2)	26*/222 (11,7)	0,79 [0,46; 1,35]	>0,05 ^{^^^} >0,05*	-
	Wynik porównania pośredniego, p=0,69 [model fixed]*					1,19 [0,53; 2,66]	>0,05
Ból głowy	[11]	24 tygodnie	13/201 (6,5)	9/202 (4,5)	1,45 [0,65; 3,25]	0,39 [^] >0,05*	-
	[13]		18*/318 (5,7)	3*/152 (2,0)	2,87 [0,92; 9,05]	>0,05*	-
	[56]		18/294 (6)	5/302 (2)	3,70 [1,45; 9,51]	≤0,01^{^^} <0,05*	22 [12; 67]
	[57]	26 tygodni	40*/228 (17,5)	23*/222 (10,4)	1,69 [1,06; 2,73]	<0,05^{^^^} <0,05*	14 [7; 128]
	Wynik porównania pośredniego, p=0,83 [model fixed]*					0,92 [0,41; 2,05]	>0,05
Zawroty głowy	[11]	24 tygodnie	10/201 (5,0)	9/202 (4,5)	1,12 [0,48; 2,62]	0,82 [^] >0,05*	-
	[13]		17*/318 (5,3)	6*/152 (3,9)	1,35 [0,57; 3,29]	>0,05*	-
	[56]		22/294 (8)	7/302 (2)	3,23 [1,44; 7,29]	≤0,01^{^^} <0,05*	19 [11; 55]
	[57]	26 tygodni	42*/228 (18,4)	16*/222 (7,2)	2,56 [1,50; 4,40]	<0,05^{^^^} <0,05*	9 [6; 19]
	Wynik porównania pośredniego, p=0,04 [model random]*					0,45 [0,20; 0,98]	0,01 < p < 0,05

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** odnotowane w trakcie badań zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [11]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej (brak danych jaki zastosowano test) [56]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [57].

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) [11], [13] vs [56], [57] oraz zawrotów głowy [11], [13] vs [56], [57],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [56], [57] oraz ryzyka wystąpienia: zgonu [11], [13] vs [56], [57], ciężkich działań niepożądanych (ogółem) [11], [13] vs [56], [57], pobudzenia [11], [13] vs [57], bólu głowy [11], [13] vs [56], [57].

5.6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dziewięć randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej memantyny (chlorowodorku memantyny), w porównaniu do placebo, stosowanej w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]. W badaniach [74]-[79], [80]-[81] memantynę lub placebo stosowano w skojarzeniu z donepezylem (chlorowodorek donepezylu), natomiast w badaniach [82], [83]-[84], [87], [92]-[95] memantynę lub placebo stosowano w skojarzeniu z różnymi inhibitorami cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą lub galantaminą). W badaniach [85]-[86], [88]-[89], [90]-[91] memantynę lub placebo stosowano również w skojarzeniu z różnymi inhibitorami cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą lub galantaminą), jednak jedynie część pacjentów była leczona w ramach terapii skojarzonej, a część stosowała memantynę lub placebo w monoterapii.

Ze względu na fakt zidentyfikowania dziewięciu badań klinicznych porównujących zastosowanie memantyny stosowanej w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95], Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się niemożliwe ze względu na różnice dotyczące: metodyki badań, populacji pacjentów (różnice w nasileniu choroby Alzheimera), stosowane leczenie (donepezyl lub różne inhibitory cholinesterazy, wszyscy pacjenci stosujący terapię skojarzoną lub jedynie część pacjentów), czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.).

5.6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM, UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny (chlorowodorku memantyny) w porównaniu do placebo, stosowanych w skojarzeniu z donepezylem (chlorowodorek donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74]-[79] oraz o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [80]-[81]. Ze względu na różnice dotyczące: nasilenia choroby Alzheimera, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.) nie przeprowadzono meta-analizy wyników obu badań [74]-[79], [80]-[81].

Badanie [74]-[79] opisano w 6 referencjach (5 pełnotekstowych publikacji [74]-[78] oraz 1 doniesienie konferencyjne [79]). Natomiast, badanie [80]-[81] przedstawiono w 2 referencjach (1 pełnotekstowa publikacja [80]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [81]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na danych/ wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach: [74]-[79], [80]-[81], włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [74]-[79], [80]-[81].

Punkt końcowy	Badanie	
	[74]-[79]	[80]-[81]
Skuteczność kliniczna		
Skala SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>) – skala oceny zaburzeń poznawczych: punktacja od 0 do 100, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze	+	-
Skala ADCS-ADL ₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>) – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna: punktacja od 0 do 54, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	+	-
Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna: punktacja od 1 do 7, wyższy wynik oznacza pogorszenie zdolności pacjenta do pojmowania	+	-
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna	+	-

Punkt końcowy	Badanie	
	[74]-[79]	[80]-[81]
Skala BGP (ang. <i>Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</i>) – skala oceny zachowania pacjentów geriatrycznych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorszą sprawność	+	-
Skala FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging Tool</i>) – skala funkcjonalnej oceny zaawansowania choroby: skala obejmuje 7 stadiów sprawności pacjenta, wyższy wynik oznacza ciężką postać demencji	+ ^	-
Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>) – skala oceny zdolności poznawczych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorsze funkcje poznawcze	-	+
Ocena atrofii mózgu	-	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	+	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	+	-
Profil bezpieczeństwa		
Zgon (z jakichkolwiek przyczyn)	-	-
Ciężkie działania niepożądane	-	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	+	-
Działania niepożądane (ogółem)	+	-
Poszczególne działania niepożądane	+	-

+ punkt końcowy oceniany w badaniu, - punkt końcowy nieoceniany w badaniu, ^ w badaniu [74]-[79] nie podano wyników dotyczących oceny w skali FAST.

W badaniu [74]-[79] wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=404), którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę memantyny w fazie podwójnie zamaskowanej (N=403). Natomiast, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji mITT (ang. *modified Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których jest co najmniej jeden pomiar w skali SIB lub ADCS-ADL₁₉ (N=395). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę. Wszyscy pacjenci stosowali również donepezyl w dawce 5-10 mg/dobę [74]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162], podobnie dawka donepezylu była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowoderek donepezylu [421]-[445].

W badaniu [80]-[81] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji PP (ang. *Per Protocol*) – brak definicji (do badania zrandomizowano N=13 pacjentów, ostatecznie w badaniu uczestniczyło N=10 pacjentów). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 54 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę. Brak danych w jakiej dawce stosowano donepezyl [80]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162].

5.6.1.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TRAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU

5.6.1.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniu [74]-[79] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 41. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [74].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + donepezyl [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	30/202 (14,9*)	51/201 (25,4*)	0,59 [0,39; 0,87]	0,01[^] <0,05*	10 [5; 37]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	1/202 (0,5*)	3/201 (1,5*)	0,33 [0,05; 2,29]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Cochran-Mantel-Haenszel [74].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem). Parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent wśród 10 nie zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Analiza wykazała również, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [74] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF) oraz analizy OC (ang. *Observed Cases*).

Tabela 42. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [74], [76].

Punkt końcowy	Referencja	Analiza	Grupa badana Memantyna + donepezyl Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Skala SIB – skala oceny zaburzeń poznawczych	[74]	LOCF	0,9±9,43* (SE=0,67) [198]	-2,5±9,66* (SE=0,69) [196]	3,4 [1,51; 5,29]*	<0,001 [^] <0,05 *
		OC	1,0±9,15* (SE=0,70) [171]	-2,4±9,15* (SE=0,74) [153]	3,4 [1,40; 5,40]*	<0,001 [^] <0,05 *
Skala ADCS-ADL ₁₉ – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	[74]	LOCF	-2,0±7,04* (SE=0,50) [198]	-3,4±7,16* (SE=0,51) [197]	1,4 [-0,00; 2,80]*	0,03 [^] >0,05*
		OC	-1,7±6,69* (SE=0,51) [172]	-3,3±6,78* (SE=0,55) [152]	1,6 [0,13; 3,07]*	0,02 [^] <0,05 *
Skala CIBIC-Plus – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania	[74]	LOCF	4,41±1,04* (SE=0,074) [198]	4,66±1,05* (SE=0,075) [196]	-0,25 [-0,46; -0,04]*	0,03 [^] <0,05 *
		OC	4,38±1,06* (SE=0,081) [172]	4,64±1,07* (SE=0,087) [152]	-0,26 [-0,49; -0,03]*	0,03 [^] <0,05 *
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	[74] [76]	LOCF	-0,1±11,2 (SE=0,98) [193]	3,7±14,0 (SE=0,99) [189]	-3,8 [-6,34; -1,26]*	0,002 [^] <0,05 *
		OC	-0,5±12,9 (SE=0,99) [171]	2,9±13,1 (SE=1,06) [152]	-3,4 [-6,24; -0,56]*	0,01 [^] <0,05 *
Skala NPI – subskala oceny obciążenia opiekuna	[76]	LOCF	0,0±6,4 [193]	1,2±7,1 [189]	-1,2 [-2,5; 0,0] [^] -1,2 [-2,55; 0,15]*	0,059 [^] >0,05*
		OC	0,0±6,5 [bd]	1,2±7,4 [bd]	-1,2*/**	0,101 [^]
Skala BGP – subskala oceny uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki	[74]	LOCF	0,8±5,03* (SE=0,37) [185]	2,3±5,08* (SE=0,38) [179]	-1,5 [-2,54; -0,46]*	0,001 [^] <0,05 *
		OC	0,6±4,85* (SE=0,37) [172]	2,2±4,92* (SE=0,40) [151]	-1,6 [-2,67; -0,53]*	0,001 [^] <0,05 *

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń 95% CI przez Autorów analizy z powodu braku liczebności pacjentów w poszczególnych grupach. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji [74], [76], średnią wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM), z wyjątkiem wyników w skali CIBIC-Plus, w tym przypadku zastosowano średnią arytmetyczną.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszymi wynikami**: 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.

Ponadto, analiza wyników pacjentów w populacji ITT również wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem, wiąże się z **istotnie statystycznie lepszymi** w wynikami uzyskanymi z zastosowaniem skal: SIB ($p < 0,001$) i ADCS-ADL₁₉ ($p = 0,03$). Istotną statystycznie poprawę w skali SIB odnotowano już w 8. tygodniu leczenia ($p = 0,03$), a w skali ADCS-ADL₁₉ w 4. tygodniu terapii ($p = 0,03$) w grupie badanej leczonej memantyną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [74], [76].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w badaniu [74]-[79] również dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodnie [76].

Tabela 43. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [76].

Punkt końcowy	Analiza	Grupa badana Memantyna + donepezyl Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	LOCF	-2,5±11,0 [193]	1,7±11,9 [186]	-4,2 [^] -4,2 [-6,51; -1,89]*	<0,001 [^] <0,05*
	OC	-3,0±11,7 [bd]	1,4±11,8 [bd]	-4,4 [^] **	<0,001 [^]
Subskala NPI – skala oceny obciążenia opiekuna	LOCF	-1,2±5,84 [193]	0,3±5,9 [186]	-1,5 [-2,5; -0,4] [^] -1,5 [-2,68; -0,32]*	0,006 [^] <0,05*
	OC	-1,3±5,5 [bd]	0,1±5,3 [bd]	-1,4*/**	0,013 [^]

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń 95% CI przez Autorów analizy z powodu braku liczebności pacjentów w poszczególnych grupach. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji [76], średnią wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM).

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym wynikiem w skali NPI** oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów oraz w **subskali NPI** oceniającej uzależnienie pacjentów geriatrycznych od opieki w 12. tygodniu trwania badania.

Pacjenci, u których nie występowały w fazie wstępnej badania zmiany w zachowaniu, **istotnie statystycznie rzadziej** doświadczali następujących zaburzeń:

- w 12. tygodniu leczenia:
 - urojenia występowały u 85% chorych w grupie badanej leczonej memantyną vs u 94% chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo ($p = 0,011$, analiza LOCF),

- pobudzenie stwierdzono u 79% chorych w grupie badanej leczonej memantyną vs u 89% chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo ($p=0,032$, analiza LOCF),
- w 24. tygodniu leczenia:
 - pobudzenie odnotowano u 73% chorych w grupie badanej leczonej memantyną vs u 85% chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo ($p=0,016$, analiza LOCF),
 - drażliwość wystąpiła u 78% chorych w grupie badanej leczonej memantyną vs u 88% chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo ($p=0,041$, analiza LOCF),
 - aktywność w nocy wystąpiła u 80% chorych w grupie badanej leczonej memantyną vs u 89% chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo ($p=0,027$, analiza LOCF).

Podobne wyniki otrzymano w ramach analizy OC. Dodatkowo, nie odnotowano żadnych negatywnych zmian zachowania, które występowałyby istotnie statystycznie ($p<0,05$) częściej w grupie badanej leczonej memantyną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [76].

Pacjenci, u których odnotowano w fazie wstępnej badania zmiany behawioralne, również **istotnie statystycznie rzadziej** doświadczali następujących zaburzeń:

- w 12. tygodniu leczenia wykazano redukcję pobudzenia średnio o -1,2 punktu [95% CI: -2,2; -0,2] ($p=0,018$, analiza LOCF) i zmian apetytu średnio o -1,7 punktu [95% CI: -3,1; -0,4] ($p=0,012$, analiza LOCF),
- w 24. tygodniu leczenia wykazano redukcję pobudzenia średnio o -1,3 punktu [95% CI: -2,3; -0,2] ($p=0,021$, analiza LOCF) [76].

W czasie trwania badania wykazano **istotne statystycznie różnice** na korzyść pacjentów leczonych memantyną w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w ocenach uzyskanych w subskali NPI dotyczącej obciążenia opiekuna w odniesieniu do:

- w 12. tygodniu leczenia:
 - urojeń - redukcja średnio o -0,2 punktu [95% CI: -0,4; 0,0] ($p=0,029$, analiza LOCF),
 - omamów - redukcja średnio o -0,1 punktu [95% CI: -0,3; 0,0] ($p=0,039$, analiza LOCF),
 - pobudzenia - redukcja średnio o -0,3 punktu [95% CI: -0,6; -0,1] ($p=0,015$, analiza LOCF),
 - odhamowania - redukcja średnio o -0,2 punktu [95% CI: -0,3; 0,0] ($p=0,038$, analiza LOCF),
 - zamian nocnego zachowania - redukcja średnio o -0,2 punktu [95% CI: -0,4; 0,0] ($p=0,017$, analiza LOCF),
- w 24. tygodniu leczenia:
 - pobudzenia - redukcja średnio o -0,3 punktu [95% CI: -0,6; 0,0] ($p=0,025$, analiza LOCF),
 - aktywności w nocy - redukcja średnio o -0,3 punktu [95% CI: -0,5; 0,0] ($p=0,019$, analiza LOCF),
 - zmian apetytu - redukcja średnio o -0,2 punktu [95% CI: -0,3; 0,0] ($p=0,030$, analiza LOCF) [76].

W ramach analizy LOCF oraz analizy OC wykazano **istotne statystycznie** ($p < 0,05$) **korelacje** między zmianą oceny w skali NPI oraz: oceną w skali CIBIC-Plus, zmianą oceny w skali ADCS-ADL₁₉, zmianą oceny w subskali NPI dotyczącej obciążenia opiekuna, jak również między oceną w skali CIBIC-Plus oraz zmianą oceny w subskali NPI dotyczącej obciążenia opiekuna, w grupie badanej leczonej memantyną oraz w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. W ramach analizy LOCF, ale nie analizy OC, wykazano **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **korelację** między zmianą oceny w skali NPI oraz zmianą oceny w skali SIB w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. Ponadto, w ramach analizy LOCF oraz analizy OC wykazano **istotne statystycznie** ($p < 0,05$) **korelacje** między zmianą oceny w skali NPI oraz zmianą oceny w subskali NPI dotyczącej obciążenia opiekuna w grupie badanej leczonej memantyną [76].

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 44. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem – analiza LOCF [74] - analiza OC [75], [78].

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana Mementyna + donepezyl [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
Poprawa lub brak zmian w skali CIBIC-Plus		[74]	109*/198 (55)	88*/196 (45)	1,23 [1,01; 1,50]	0,03^{^^} <0,05*	10 [5; 376]^{^^}
Poprawa w skali SIB – skala oceny zaburzeń poznawczych	>0 punktu	[75]	98/171 (57,3)	70/153 (45,8)	1,25 [1,01; 1,56]	0,0372[^] <0,05*	9 [4; 137][^] 9 [5; 155]*
	≥4 punktów		59/171 (34,5)	41/153 (26,8)	1,29 [0,93; 1,80]	0,1264 [^] >0,05*	-
	≥8 punktów		28/171 (16,4)	12/153 (7,8)	2,09 [1,12; 3,94]	0,0214[^] <0,05*	12 [6; 65][^] 12 [6; 71]*
	≥12 punktów		13/171 (7,6)	4/153 (2,6)	2,91 [1,02; 8,35]	0,0719 [^] <0,05*	20 [10; 358] [^] 20 [10; 750]*
Stabilizacja ocen uzyskanych w poszczególnych skalach	SIB	[75]	107/171 (62,6)	79/153 (51,6)	1,21 [1,003; 1,48]	0,0443[^] <0,05*	9 [5; 499][^] 9 [5; 730]*
	ADCS-ADL ₁₉		79/172 (45,9)	54/152 (35,5)	1,29 [0,99; 1,70]	0,0318 [^] >0,05*	10 [5; NS][^]
	CIBIC-Plus		95/172 (55,2)	67/152 (44,1)	1,25 [1,005; 1,57]	0,0223[^] <0,05*	9 [5; 320][^] 9 [5; 440]*
	NPI		104/171 (60,8)	73/152 (48,0)	1,27 [1,04; 1,56]	0,0129[^] <0,05*	8 [4; 50][^] 8 [4; 53]*
	SIB/ ADCS-ADL ₁₉ / CIBIC-Plus		143/171 (83,6)	112/152 (73,7)	1,13 [1,01; 1,28]	0,0137[^] <0,05*	10 [5; 99][^] 10 [5; 98]*
	SIB/ ADCS-ADL ₁₉ / CIBIC-Plus/ NPI		154/170 (90,6)	124/152 (81,6)	1,11 [1,02; 1,22]	0,0175[^] <0,05*	11 [6; 69][^] 11 [6; 66]*
Stabilizacja ocen uzyskanych w dwóch skalach	SIB + NPI	[75]	71/170 (41,8)	40/152 (26,3)	1,59 [1,16; 2,19]	0,0031[^] <0,05*	6 [4; 19][^] 6 [4; 20]*
	SIB + ADCS-ADL ₁₉		61/171 (35,7)	31/152 (20,4)	1,75 [1,21; 2,55]	0,0017[^] <0,05*	7 [4; 18][^] 7 [4; 18]*
	SIB + CIBIC-Plus		66/171 (38,6)	43/152 (28,3)	1,36 [0,999; 1,88]	0,0548 [^] >0,05*	-
	NPI + ADCS-ADL ₁₉		56/171 (32,7)	38/152 (25,0)	1,31 [0,93; 1,86]	0,0998 [^] >0,05*	-

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana Memantyna + donepezyl [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
	NPI + CIBIC-Plus		65/171 (38,0)	43/152 (28,3)	1,34 [0,98; 1,85]	0,0420[^] >0,05*	10 [5; NS][^]
	CIBIC-Plus + ADCS-ADL₁₉		53/172 (30,8)	37/152 (24,3)	1,27 [0,89; 1,82]	0,1430 [^] >0,05*	-
Stabilizacja ocen uzyskanych w trzech skalach	NPI + SIB + CIBIC-Plus	[75]	46/170 (27,1)	27/152 (17,8)	1,52 [1,01; 2,33]	0,0393[^] <0,05*	11 [5; 375][^] 11 [5; 814]*
	NPI + SIB + ADCS-ADL₁₉		47/170 (27,6)	21/152 (13,8)	2,00 [1,27; 3,19]	0,0024[^] <0,05*	7 [4; 19][^] 7 [4; 20]*
	NPI + CIBIC-Plus + ADCS-ADL₁₉		44/171 (25,7)	30/152 (19,7)	1,30 [0,87; 1,96]	0,1353 [^] >0,05*	-
	SIB + CIBIC-Plus + ADCS-ADL₁₉		42/171 (24,6)	23/152 (15,1)	1,62 [1,03; 2,57]	0,0254[^] <0,05*	11 [6; 122][^] 11 [6; 149]*
Zmiany w skali ADCS-ADL₁₉	≤0 punktów	[78]	79/172 (46,0)	54/152 (35,5)	1,29 [0,99; 1,70]	0,052 [^] >0,05*	-
	>0 punktów		62/172 (36,0)	38/152 (25,0)	1,44 [1,03; 2,03]	0,035[^] <0,05*	9 [5; 104]*
	≥4 punktów		27/172 (15,7)	15/152 (9,9)	1,59 [0,89; 2,86]	0,113 [^] >0,05*	-
	≥8 punktów		11/172 (6,4)	3/152 (2,0)	3,24 [0,999; 10,66]	0,063 [^] >0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Wald Chi² w oparciu o dane z analizy OC [75], [78]. ^{^^} Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Cochran-Mantel-Haenszel w oparciu o dane z analizy LOCF [74]. NS (ang. *non significant*) – brak istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększa** odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę lub brak zmian w skali CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania. Parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta wśród 10 wystąpi poprawa lub jego stan nie ulegnie zmianie w ocenie w skali CIBIC-Plus w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli:
 - poprawę w skali SIB: poprawa >0 punktów i poprawa ≥ 8 punktów,
 - stabilizację ocen uzyskanych w poszczególnych skalach: SIB, ADCS-ADL₁₉ (według obliczeń Autorów analiza różnica między porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie), CIBIC-Plus, NPI, SIB lub ADCS-ADL₁₉ lub CIBIC-Plus, SIB lub ADCS-ADL₁₉ lub CIBIC-Plus lub NPI,
 - stabilizację ocen uzyskanych w dwóch skalach: SIB + NPI, SIB + ADCS-ADL₁₉, NPI + CIBIC-Plus (według obliczeń Autorów analiza różnica między porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie),
 - stabilizację ocen uzyskanych w trzech skalach: NPI + SIB + CIBIC-Plus, NPI + SIB + ADCS-ADL₁₉, SIB + CIBIC-Plus + ADCS-ADL₁₉,
 - poprawę w skali ADCS-ADL₁₉: poprawa >0 punktów,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli:
 - poprawę w skali SIB: poprawa ≥ 4 punktów i poprawa ≥ 12 punktów (według obliczeń Autorów analiza różnica między porównywanymi grupami była istotna statystycznie),
 - stabilizację ocen uzyskanych w dwóch skalach: SIB + CIBIC-Plus, NPI + ADCS-ADL₁₉, CIBIC-Plus + ADCS-ADL₁₉,
 - stabilizację ocen uzyskanych w trzech skalach: NPI + CIBIC-Plus + ADCS-ADL₁₉,
 - pogorszenie w skali ADCS-ADL₁₉ ≤ 0 punktów,
 - poprawę w skali ADCS-ADL₁₉: poprawa ≥ 4 punktów i poprawa ≥ 8 punktów.

Obliczenia parametru NNT wykazały, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent na:

- 9 pacjentów osiągnie poprawę >0 punktów w skali SIB,
- 12 pacjentów osiągnie poprawę ≥ 8 punktów w skali SIB,
- 20 pacjentów osiągnie poprawę ≥ 12 punktów w skali SIB,
- 9 pacjentów osiągnie stabilizację oceny uzyskanej w skali SIB,
- 10 pacjentów osiągnie stabilizację oceny uzyskanej w skali ADCS-ADL₁₉,
- 9 pacjentów osiągnie stabilizację oceny uzyskanej w skali CIBIC-Plus,

- 8 pacjentów osiągnie stabilizację oceny uzyskanej w skali NPI,
- 10 pacjentów osiągnie stabilizację oceny uzyskanej w skali SIB lub ADCS-ADL₁₉ lub CIBIC-Plus,
- 11 pacjentów osiągnie stabilizację oceny uzyskanej w skali SIB lub ADCS-ADL₁₉ lub CIBIC-Plus lub NPI,
- 6 pacjentów osiągnie stabilizację ocen uzyskanych w dwóch skalach SIB + NPI,
- 7 pacjentów osiągnie stabilizację ocen uzyskanych w dwóch skalach SIB + ADCS-ADL₁₉,
- 10 pacjentów osiągnie stabilizację ocen uzyskanych w dwóch skalach NPI + CIBIC-Plus,
- 11 pacjentów osiągnie stabilizację ocen uzyskanych w trzech skalach NPI + SIB + CIBIC-Plus,
- 7 pacjentów osiągnie stabilizację oceny uzyskanej w skali pacjentów osiągnie stabilizację ocen uzyskanych w trzech skalach NPI + SIB + ADCS-ADL₁₉,
- 11 pacjentów osiągnie stabilizację ocen uzyskanych w trzech skalach SIB + CIBIC-Plus + ADCS-ADL₁₉,
- 9 pacjentów osiągnie poprawę >0 punktów w skali ADCS-ADL₁₉, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Tabela 45. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [78].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + donepezyl Średnia ± SD N=198	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl Średnia ± SD N=197	MD [95% CI]	Wartość p
Domeny w skali ADCS-ADL₁₉				
Jedzenie	2,6±0,56	2,7±0,54	0,0 [-0,1; 0,1]^ -0,1 [-0,2; 0,02]*	0,518^ >0,05*
Chodzenie	2,8±0,60	2,8±0,52	0,0 [-0,1; 0,1]^ 0,0 [-0,12; 0,12]*	0,886^ >0,05*
Korzystanie z toalety	2,5±0,93	2,3±1,05	-0,2 [0,3; 0,0]^ 0,2 [-0,01; 0,41]*	0,051^ >0,05*
Kąpiel	1,8±1,03	1,7±1,07	-0,1 [-0,3; 0,1]^ 0,1 [-0,12; 0,32]*	0,241^ >0,05*
Dbłość o wygląd	2,2±0,96	1,9±1,13	-0,3 [-0,5; -0,1]^ 0,3 [0,08; 0,52]*	0,002^ <0,05*
Ubieranie	2,7±1,40	2,7±1,43	0,0 [-0,3; 0,2]^ 0,0 [-0,30; 0,30]*	0,825^ >0,05*
Korzystanie z telefonu	1,7±1,07	1,7±1,12	-0,1 [-0,2; 0,1]^ 0,0 [-0,23; 0,23]*	0,591^ >0,05*
Oglądanie telewizji	1,5±1,34	1,2±1,26	-0,3 [-0,5; -0,1]^ 0,3 [0,02; 0,58]*	0,008^ <0,05*
Rozmawianie	2,2±1,10	2,0±1,20	-0,2 [-0,4; 0,0]^ 0,2 [-0,04; 0,44]*	0,123^ >0,05*
Sprzątanie ze stołu	2,2±1,18	2,1±1,23	0,0 [-0,2; 0,2]^ 0,1 [-0,15; 0,35]*	0,888^ >0,05*
Odnajdywanie przedmiotów	2,1±1,05	1,8±1,12	-0,3 [-0,5; -0,1]^ 0,3 [0,07; 0,53]*	0,011^ <0,05*
Przygotowywanie napoju	1,4±1,11	1,4±1,13	-0,1 [-0,3; 0,1]^ 0,0 [-0,24; 0,24]*	0,312^ >0,05*

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + donepezyl Średnia ± SD N=198	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl Średnia ± SD N=197	MD [95% CI]	Wartość p
Układanie stosu	2,3±1,04	2,4±1,06	0,0 [-0,2; 0,2]^ -0,1 [-0,32; 0,12]*	0,715^ >0,05*
Przebywanie poza domem	2,1±0,80	2,1±0,81	0,0 [-0,1; 0,2]^ 0,0 [-0,17; 0,17]*	0,923^ >0,05*
Bycie pozostawianym samotnie	1,5±1,21	1,3±1,20	-0,2 [-0,4; 0,0]^ 0,2 [-0,05; 0,45]*	0,107^ >0,05*
Odkręcanie kranu	0,9±0,26	0,9±0,32	0,0 [-0,4; 0,0]^ 0,0 [-0,06; 0,06]*	0,175^ >0,05*
Zakręcanie kranu	0,9±0,31	0,9±0,34	0,0 [-0,1; 0,0]^ 0,0 [-0,07; 0,07]*	0,522^ >0,05*
Włączanie światła	0,9±0,31	0,9±0,35	0,0 [-0,1; 0,0]^ 0,0 [-0,07; 0,07]*	0,269^ >0,05*
Wyłączenie światła	0,6±0,49	0,6±0,50	0,0 [-0,1; 0,1]^ 0,0 [-0,10; 0,10]*	0,330^ >0,05*
Subskale w skali ADCS-ADL₁₉				
ADL – ocena sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	16,8±5,1	16,2±5,4	0,5 [-0,2; 1,1]^ 0,6 [-0,51; 1,71]*	0,194^ >0,05*
Znaczna sprawność	6,2±2,7	5,7±2,9	0,6 [0,1; 1,0]^ 0,5 [-0,09; 1,09]*	0,011^ >0,05*
Proste czynności motoryczne/praksje	5,1±1,5	5,1±1,6	0,1 [-0,2; 0,3]^ 0,0 [-0,33; 0,33]*	0,590^ >0,05*
Zależność od opiekuna/niezależność	6,8±3,3	6,3±3,2	0,5 [0,0; 1,0]^ 0,5 [-0,19; 1,19]*	0,033^ >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji, średnią wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM), średnią różnicę między grupą placebo i grupą memantyny przedstawiono w ramach analizy OC [78].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym** wynikiem uzyskanym w domenach skali ADCS-ADL₁₉: dbania o wygląd, odnajdowania przedmiotów i oglądania telewizji. Ponadto, analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym** wynikiem uzyskanym w subskalach skali ADCS-ADL₁₉ dotyczących znacznej sprawności i niezależności od opiekuna (według obliczeń Autorów analizy różnica między porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie).

Analiza wykazała również, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych w następujących domenach skali ADCS-ADL₁₉: jedzenie, chodzenie, korzystanie z toalety, kąpiel, ubieranie, korzystanie z telefonu, rozmawianie, sprzątanie ze stołu, przygotowywanie napoju, układanie stosu, przebywanie poza domem, bycie pozostawianym samotnie, odkręcanie kranu, zakręcanie kranu, włączanie światła, wyłączenie światła oraz w wynikach

uzyskanych w subskalach skali ADCS-ADL₁₉ dotyczących sprawności w wykonywaniu codziennych czynności i prostych czynności motorycznych/ prakcji.

Tabela 46. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [77].

Punkt końcowy	Analiza	Grupa badana Memantyna + donepezyl Średnia zmiana ± SD* LOCF N=198 OC N=171	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl Średnia zmiana ± SD* LOCF N=197 OC N=153	MD [95% CI]	Wartość p
Domeny w skali SIB					
Interakcje społeczne	LOCF	0,05±0,70 (SE=0,05)	0,005±0,70 (SE=0,05)	0,041 [-0,2; 0,1]^ 0,045 [-0,09; 0,18]*	0,520^ >0,05*
	OC	0,04±0,78 (SE=0,06)	0,005±0,74 (SE=0,06)	0,04 [-0,2; 0,1]^ 0,035 [-0,13; 0,20]*	0,609^ >0,05*
Pamięć	LOCF	0,4±2,81 (SE=0,20)	-0,1±2,81 (SE=0,20)	-0,5 [-1,0; -0,0]^ 0,5 [-0,05; 1,05]*	0,042^ >0,05*
	OC	0,5±3,01 (SE=0,23)	-0,1±2,72 (SE=0,22)	-0,6 [-1,1; -0,0]^ 0,6 [-0,03; 1,23]*	0,042^ >0,05*
Orientacja	LOCF	0,3±1,27 (SE=0,09)	0,0±(SE=bd)	-0,2 [-0,4; 0,0]^	0,086^
	OC	0,3±1,18 (SE=0,09)	0,1±1,24 (SE=0,10)	-0,2 [-0,5; 0,0]^ 0,2 [-0,06; 0,46]*	0,069^ >0,05*
Słownictwo	LOCF	-0,1±5,35 (SE=0,38)	-1,4±5,47 (SE=0,39)	-1,3 [-2,2; -0,3]^ 1,3 [0,23; 2,37]*	0,009^ <0,05*
	OC	-0,1±4,97 (SE=0,38)	-1,5±5,07 (SE=0,41)	-1,4 [-2,4; -0,4]^ 1,4 [0,31; 2,49]*	0,006^ <0,05*
Uwaga	LOCF	-0,1±1,41 (SE=0,10)	-0,1±1,40 (SE=0,10)	-0,2 [-0,4; 0,0]^ 0,0 [-0,28; 0,28]*	0,113^ >0,05*
	OC	0,1±1,44 (SE=0,11)	-0,1±1,48 (SE=0,12)	-0,1 [-0,4; 0,1]^ 0,2 [-0,12; 0,52]*	0,332^ >0,05*
Praksje	LOCF	0,1±2,11 (SE=0,15)	-0,4±2,11 (SE=0,15)	-0,6 [-0,9; -0,2]^ 0,5 [0,08; 0,92]*	0,003^ <0,05*
	OC	0,2±2,09 (SE=0,16)	-0,5±2,10 (SE=0,17)	-0,6 [-1,1; -0,2]^ 0,7 [0,24; 1,16]*	0,002^ <0,05*
Wzrokowo-przestrzenne zdolności	LOCF	-0,1±1,69 (SE=0,12)	-0,3±1,82 (SE=0,13)	-0,2 [-0,5; 0,1]^ 0,2 [-0,15; 0,55]*	0,265^ >0,05*
	OC	-0,0±1,57 (SE=0,12)	-0,3±1,61 (SE=0,13)	-0,2 [-0,5; 0,1]^ 0,3 [-0,05; 0,65]*	0,174^ >0,05*
Konstruowanie	LOCF	-0,0±0,98 (SE=0,07)	-0,1±0,98 (SE=0,07)	-0,1 [-0,3; 0,1]^ 0,1 [-0,09; 0,29]*	0,251^ >0,05*
	OC	0,03±0,92 (SE=0,07)	-0,04±0,87 (SE=0,07)	0,07 [-0,2; 0,1]^ 0,07 [-0,13; 0,27]*	0,440^ >0,05*
Reagowanie na imię	LOCF	-0,02±0,42 (SE=0,03)	-0,07±0,42 (SE=0,03)	-0,05 [-0,1; 0,0]^ 0,05 [-0,03; 0,13]*	0,256^ >0,05*
	OC	0,004±0,52 (SE=0,04)	-0,06±0,49 (SE=0,04)	0,05 [-0,2; 0,0]^ 0,06 [-0,05; 0,17]*	0,155^ >0,05*
Subskale w skali SIB					
Pamięć (pamięć, uwaga, orientacja, reagowanie na imię)	LOCF	0,8±4,22 (SE=0,3)	-0,2±4,21 (SE=0,3)	1,0 [0,4; 1,7]^ 1,0 [0,17; 1,83]*	0,003^ <0,05*
	OC	0,9±3,92 (SE=0,3)	-0,1±3,71 (SE=0,3)	1,0 [0,2; 1,8]^ 1,0 [0,17; 1,83]*	0,010^ <0,05*
Słownictwo (słownictwo,	LOCF	0,0±5,63	-1,3±5,61	1,3 [0,3; 2,3]^	0,009^

Punkt końcowy	Analiza	Grupa badana Memantyna + donepezyl Średnia zmiana ± SD* LOCF N=198 OC N=171	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl Średnia zmiana ± SD* LOCF N=197 OC N=153	MD [95% CI]	Wartość p
interakcje społeczne)		(SE=0,4)	(SE=0,4)	1,3 [0,19; 2,41]*	<0,05*
	OC	0,0±5,23 (SE=0,4)	-1,4±4,95 (SE=0,4)	1,4 [0,4; 2,4]^ 1,4 [0,29; 2,51]*	0,006^ <0,05*
Praksje (praksje, wzrokowo-przestrzenne zdolności, konstruowanie)	LOCF	0,0±2,81 (SE=0,2)	-0,9±2,81 (SE=0,2)	0,9 [0,3; 1,5]^ 0,9 [0,35; 1,45]*	0,002^ <0,05*
	OC	0,2±2,62 (SE=0,2)	-0,8±3,71 (SE=0,3)	1,0 [0,3; 1,6]^ 1,0 [0,31; 1,69]*	0,002^ <0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji, średnią wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM), podano średnią różnicę między grupą placebo i grupą memantyny [77].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym** wynikiem uzyskanym w domenach skali SIB: pamięci (według obliczeń Autorów analiza różnica między porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie), słownictwa i prakcji. Ponadto, analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszym** wynikiem uzyskanym w subskalach skali SIB dotyczących oceny pamięci, słownictwa i prakcji.

Analiza wykazała również, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych w następujących domenach skali SIB: interakcji społecznych, orientacji, uwagi, zdolności wzrokowo-przestrzennych, konstruowania, reagowania na imię.

Ponadto, analiza wykazała, że **istotna statystycznie poprawa** w domenie skali SIB oceniającej zdolności werbalne u pacjentów leczonych memantyną, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, pojawiła się już w 8. tygodniu trwania badania ($p = 0,042$ analiza OC, $p = 0,028$ analiza LOCF), utrzymała się w 12. tygodniu ($p = 0,001$ analiza OC, $p = 0,004$ analiza LOCF) i w 18. tygodniu ($p = 0,033$ analiza OC, w przypadku analizy LOCF okazała się marginalnie nieistotna $p = 0,067$) oraz w 24. tygodniu ($p = 0,006$ analiza OC, $p = 0,009$ analiza LOCF). Podobne wyniki uzyskano w przypadku domeny skali SIB oceniającej ruchy celowe (praksje), **istotna statystycznie poprawa** u pacjentów leczonych memantyną, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, pojawiła się już w 4. tygodniu trwania badania ($p = 0,014$) i utrzymała się podczas kolejnych wizyt kontrolnych: w 8. tygodniu ($p = 0,027$), w 12. tygodniu ($p = 0,001$), w 18. tygodniu ($p = 0,017$) i w 24. tygodniu ($p = 0,003$) w ramach analizy LOCF. Podobne wyniki uzyskano również w ramach analizy OC [77].

Istotną statystycznie poprawę u pacjentów leczonych memantyną, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, odnotowano również w czasie wcześniejszych wizyt kontrolnych w zakresie oceny:

- praktyki (wspólnie analizowano praktyki, zdolności wzrokowo-przestrzenne i konstruowania) - w 4. tygodniu trwania badania ($p=0,016$), w 8. tygodniu ($p=0,015$), w 12. tygodniu ($p=0,003$), w 18. tygodniu ($p=0,005$) w ramach analizy LOCF (podobne wyniki uzyskano w ramach analizy OC),
- zdolności werbalnych (wspólnie analizowano słownictwo i interakcje społeczne) - w 12. tygodniu ($p=0,006$ analiza LOCF, $p=0,002$ analiza OC), w 18. tygodniu ($p=0,082$ analiza LOCF, $p=0,041$ analiza OC),
- pamięci (wspólnie analizowano pamięć, uwagę, orientację i reagowanie na imię) - w 12. tygodniu ($p=0,017$ analiza LOCF, $p=0,040$ analiza OC), w 18. tygodniu ($p=0,039$ analiza LOCF, $p=0,070$ analiza OC) [77].

Dodatkowa analiza wykazała, że pacjenci z grupy badanej leczonej memantyną **istotnie statystycznie częściej** zachowywali samodzielność w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo (analiza LOCF $p=0,03$, w analizie OC różnice okazała się marginalnie nieistotna statystycznie $p=0,06$) [79].

5.6.1.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniu [74]-[79] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 47. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [74].

Punkt końcowy	Grupa badana Mementyna + donepezydyl N=202 [n (%)]	Grupa kontrolna Placebo + donepezydyl N=201 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	15 (7,4)	25 (12,4)	0,60 [0,33; 1,09]	>0,05*	-
Działania niepożądane (ogółem)	158* (78)	145* (72)	1,08 [0,97; 1,22]	>0,05*	-
Pobudzenie	19 (9,4)	24 (11,9)	0,79 [0,45; 1,38]	>0,05*	-
Dezorientacja	16 (7,9)	4 (2,0)	3,98 [1,43; 11,21]	0,01 ^ <0,05*	NNH=17 [9; 54]
Upadek	15 (7,4)	14 (7,0)	1,07 [0,54; 2,12]	>0,05*	-
Objawy grypo-podobne	15 (7,4)	13 (6,5)	1,15 [0,57; 2,32]	>0,05*	-

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + donepezyl N=202 [n (%)]	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl N=201 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Zawroty głowy	14 (6,9)	16 (8,0)	0,87 [0,44; 1,71]	>0,05*	-
Ból głowy	13 (6,4)	5 (2,5)	2,59 [0,98; 6,87]	0,09 [^] >0,05*	-
Zakażenie dróg moczowych	12 (5,9)	10 (5,0)	1,19 [0,54; 2,65]	>0,05*	-
Nietrzymanie moczu	11 (5,4)	6 (3,0)	1,82 [0,71; 4,68]	>0,05*	-
Zranienie	10 (5,0)	16 (8,0)	0,62 [0,29; 1,31]	>0,05*	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (5,0)	13 (6,5)	0,77 [0,35; 1,67]	>0,05*	-
Obrzęk obwodowy	10 (5,0)	8 (4,0)	1,24 [0,52; 3,00]	>0,05*	-
Biegunka	9 (4,5)	17 (8,5)	0,53 [0,24; 1,13]	>0,05*	-
Nietrzymanie stolca	4 (2,0)	10 (5,0)	0,40 [0,13; 1,18]	>0,05*	-
Nudności	1* (0,5)	7* (3,5)	0,14 [0,02; 0,87]	<0,05*	NNT=33 [15; 293]
Zaparcia	6* (3,0)	3* (1,5)	1,99 [0,55; 7,19]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Cochran-Mantel-Haenszel [74].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem wystąpienia dezorientacji,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** ryzykiem wystąpienia nudności,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypo-podobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zaparc.

Parametr NNH wyniósł 17, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na 17 wystąpi dezorientacja w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. Natomiast, parametr NNT wyniósł 33, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na 33 nie wystąpią nudności w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

5.6.1.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU

5.6.1.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [80]-[81] dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie.

Tabela 48. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [80].

Punkt końcowy	Grupa badana Mementyna + donepezyl [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl [n/N (%)]	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	3/7 (42,9*)	0/6 (0*)	9,29 [0,77; 111,62]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem).

Tabela 49. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [80].

Punkt końcowy	Grupa badana Mementyna + donepezyl Średnia ± SD N=4	Grupa kontrolna Placebo + donepezyl Średnia ± SD N=6	MD [95% CI]*	Wartość p
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	45,75±7,99	50,39±8,88	-4,64 [-15,47; 6,19]	>0,10 [^] >0,05*
NAA/kreatyna	1,62±0,14	1,41±0,10	0,21 [-0,06; 0,36]	0,09 [^] >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. NAA – N-Acetylo-Asparaginian. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, brak danych jaki zastosowano test statystyczny [80].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie** ($p > 0,05$) różnicy w odniesieniu do uzyskanej oceny w skali ADAS-cog mierzącej zdolności poznawcze pacjentów oraz analizowanego stosunku N-acetylo-asparaginianu (NAA) do kreatyny.

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Analiza wykazała również, że zmiana w stosunku NAA/kreatyna była istotnie statystycznie skorelowana ze zmianą w ocenie w skali ADAS-cog ($r=0,74$, $p<0,001$) [80].

5.6.1.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZENSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z CHLOROWODORKIEM DONEPEZYLU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

W badaniu [80]-[81] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

5.6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W SKOJARZENIU Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY (DONEPEZYLEM, RYWASTYGMINĄ, GALANTAMINĄ) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O ŁAGODNYM, UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano siedem randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej memantyny (chlorowodorku memantyny) w porównaniu do placebo, stosowanych w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą lub galantaminą) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]. W badaniach [82], [83]-[84], [87], [92]-[95] wszyscy pacjenci leczeni byli w ramach terapii skojarzonej, a w badaniach [85]-[86], [88]-[89], [90]-[91] jedynie część pacjentów była leczona w ramach terapii skojarzonej, a część stosowała memantynę lub placebo w monoterapii. W badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86] uczestniczyli pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w badaniach [88]-[89], [90]-[91] – pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, a w badaniach [87], [92]-[95] – pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zatem, ze względu na znaczące różnice dotyczące: nasilenia choroby Alzheimera, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.) nie przeprowadzono agregacji wyników badań.

Badanie [82] opisano w 1 pełnotekstowej publikacji, podobnie jak badanie [87]. Badanie [83]-[84] przedstawiono w 2 referencjach (1 publikacja pełnotekstowa [83]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [84]; dodatkowo w rozdziale 6 przedstawiono wyniki uzyskane w ramach kontynuacji badania [99]). Badanie [88]-[89] opisano w 2 referencjach (1 publikacja pełnotekstowa [88]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [89]), podobnie badanie [90]-[91] (1 publikacja pełnotekstowa [90]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [91]) i badanie

[85]-[86] (1 publikacja pełnotekstowa [85]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [86]). Badanie [92]-[95] opisano w 4 referencjach (2 publikacje pełnotekstowe: jedna zawierająca wyniki [93], a druga przedstawiająca jedynie metodykę badania [92]; 1 referencja pochodząca z rejestru badań klinicznych [95], 1 doniesienie konferencyjne [94]).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach: [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95], włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 50. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95].

Punkt końcowy	Badanie						
	[82]	[83]-[84]	[85]-[86]	[87]	[88]-[89]	[90]-[91]	[92]-[95]
Skuteczność kliniczna							
Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>) – skala oceny zdolności poznawczych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorsze funkcje poznawcze	-	-	-	+ główny punkt końcowy badania	-	-	+
Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna: punktacja od 1 do 7, wyższy wynik oznacza pogorszenie zdolności pacjenta do pojmowania	-	+	-	+ główny punkt końcowy badania	-	-	-
Skala ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>) – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna: punktacja od 0 do 78, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	-	+	-	+	-	-	+ główny punkt końcowy badania
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, a w punktacji od 0 do 60, wyższy wynik oznacza gorszy stan opiekuna	-	+ główny punkt końcowy badania	+	+	+	-	+
Skala MMSE/ SMMSE (ang. <i>Standardized/ Mini-Mental State Examination</i>) – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego: punktacja od 0 do 30, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze	+	-	+	+	+	-	+
Skala RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>) – skala oceny obciążenia opiekuna i kosztów związanych z chorobą	-	-	-	+ ^	-	-	-
Skala SIB (ang. <i>Severe Impairment</i>)	-	+	+	-	-	-	-

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie						
	[82]	[83]- [84]	[85]- [86]	[87]	[88]- [89]	[90]- [91]	[92]- [95]
<i>Battery</i>) – skala oceny zaburzeń poznawczych: punktacja od 0 do 100, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze		główny punkt końcowy badania					
Skala CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>) – skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield: punktacja od 0 do 203, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze	-	+	+ główny punkt końcowy badania	-	-	-	-
Ocena sieci standardowej aktywności mózgu DMN (ang. <i>Default Mode Network</i>).	+	-	-	-	-	-	-
Testy zdolności poznawczych (<i>Raven's Coloured Progressive Matrices, Token Test</i> , testy płynności mówienia, pamięci, zdolności konstruowania, uwagi)	+	-	-	-	-	-	-
Ocena atrofii mózgu	-	-	-	-	+ główny punkt końcowy badania	-	-
Ocena zdolności poznawczych w testach: COWAT (ang. <i>Controlled Oral Word Association Test</i>), CFT (ang. <i>Category Fluency Test</i>), SIT (ang. <i>Stroop Interference Test</i>), OT (ang. <i>Orientation Test</i>)	-	-	-	-	+	-	-
Skala FLCI (ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>) – skala oceny zdolności komunikacyjnych: punktacja od 0 do 87, wyższy wynik oznacza lepsze zdolności komunikacyjne	-	-	-	-	-	+ główny punkt końcowy badania	-
Skala ASHA FACS (ang. <i>Functional Assessment of Communication Skills for Adults</i>) – skala oceny zdolności komunikacyjnych: punktacja od 0 do 301, wyższy wynik oznacza lepsze zdolności komunikacyjne	-	-	-	-	-	+	-
Test OPT (ang. <i>Oral Production Test</i>) – test oceny zdolności werbalnych	-	-	-	-	-	+	-
Skala CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) – skala ogólnej oceny stanu pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta	-	-	+	-	-	+	-
Skala CPBQ (ang. <i>Caregiver Perceived Burden Questionnaire</i>) – skala oceny obciążenia opiekuna pacjenta	-	-	-	-	-	+ ^	-
Skala CAS (ang. <i>Caregiver Activity Survey</i>) – skala oceny obciążenia opiekuna pacjenta	-	-	-	-	-	-	+
Skala DC (ang. <i>Dependence Scale</i>) – skala oceny zależności pacjenta od opiekuna	-	-	-	-	-	-	+
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakichkolwiek przyczyn)	-	+	+	+	+	+	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z	-	-	-	+	+	-	-

Punkt końcowy	Badanie						
	[82]	[83]- [84]	[85]- [86]	[87]	[88]- [89]	[90]- [91]	[92]- [95]
powodu braku skuteczności leczenia							
Profil bezpieczeństwa							
Zgon (z jakichkolwiek przyczyn)	-	+	+	+	+	+	+
Ciężkie działania niepożądane (ang. <i>serious</i>)	-	+	-	+	+	+	+
Poważne działania niepożądane (ang. <i>severe</i>)	-	+	-	-	-	-	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	-	+	-	-	+	-	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	-	+	+	+	+	+	-
Działania niepożądane (ogółem)	-	+	-	-	+	+	+
Poszczególne działania niepożądane	-	+	+	+	+	+	+

+ punkt końcowy oceniany w badaniu, - punkt końcowy nieoceniany w badaniu. ^ w badaniach nie przedstawiono wyników dla tych punktów końcowych.

W badaniu [82] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania (N=15). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę. Brak danych dotyczących stosowanych inhibitorów cholinesterazy i ich dawek [82]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [83]-[84] wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa APTS (ang. *All Patients Treated Set*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=369), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę memantyny. Natomiast, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, leczeni inhibitorami cholinesterazy, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę memantyny i dla których jest co najmniej jeden pomiar w skali NPI i SIB (N=324). W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy wykazywali pobudzenie i agresję. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę. Brak danych dotyczących stosowanych dawek inhibitorów cholinesterazy. Jedynie 9/182 (4,9%*) pacjentów w grupie badanej leczonej memantyną i 6/187 (3,2%*) chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo nie stosowało inhibitorów cholinesterazy przed włączeniem do badania [83]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny) [162].

W badaniu [85]-[86] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani (N=153, 4 pacjentów wykluczono przed rozpoczęciem badania z powodu błędu przy randomizacji,

zgonu, przeciwwskazań do stosowania leku, zmian prawnych, w analizie ITT uwzględniono N=149). W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy wykazywali pobudzenie i agresję. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 tygodni. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę memantyny. Brak danych dotyczących stosowanych dawek inhibitorów cholinesterazy. Przed włączeniem do badania 14/72 (19,4%*) pacjentów w grupie badanej leczonej memantyną i 18/77 (23,4%*) chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo stosowało inhibitory cholinesterazy [85]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162].

W badaniu [87] wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=433), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę memantyny w fazie podwójnie zamaskowanej (N=433). Natomiast, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których jest co najmniej jeden pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus (N=427). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę (średnia dawka memantyny przyjmowana przez pacjentów w trakcie badania wyniosła 19,5 (SD: 1,2) mg/dobę). Donepezyl stosowano w dawce 5 lub 10 mg/dobę, rywastygminę - w dawkach 6, 9 lub 12 mg/dobę, a galantaminę w dawce 16 lub 24 mg/dobę [87]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny) [162]. Podobnie dawki donepezylu i rywastygminy były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowoderek donepezylu [421]-[445] lub rywastygminę [446]-[472].

W badaniu [88]-[89] wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa APTS (ang. *All Patients Treated Set*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=278), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę memantyny (N=277). Natomiast, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS-cog (ang. *Full Analysis Set*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji APTS, dla których jest co najmniej jeden pomiar zdolności poznawczych lub zachowania (N=275) oraz dla populacji FAS-MRI (ang. *Full Analysis Set*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji APTS, dla których jest co najmniej jeden pomiar MRI wykonany po upływie ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (N=228). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 52 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę. Średnia dawka donepezylu stosowana w czasie badania wyniosła 8,1 mg/dobę w grupie badanej leczonej memantyną i 9,2 mg/dobę w grupie kontrolnej otrzymującej placebo, średnia dawka rywastygminy wyniosła 8,7 mg/dobę w grupie badanej i 8,0 mg/dobę w grupie kontrolnej, a średnia dawka galantaminy wyniosła 21,6 mg/dobę w grupie badanej i 20,0 mg/dobę w grupie kontrolnej. W populacji FAS-cog 198/275 (72%*) pacjentów ogółem (96/133 (72,2%*) w grupie badanej

i 102/142 (71,8%*) w grupie kontrolnej) stosowało inhibitory cholinesterazy, a w populacji FAS-MRI 165/228 (72,4%*) pacjentów ogółem (79/110 (71,8%*) w grupie badanej i 86/118 (72,9%*) w grupie kontrolnej) stosowało inhibitory cholinesterazy [88]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix[®] (chlorowoderek memantyny) [162]. Podobnie dawki donepezylu i rywastygminy były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowoderek donepezylu [421]-[445] lub rywastygminę [446]-[472].

W badaniu [90]-[91] wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=265), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę memantyny (N=264). Natomiast, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których jest co najmniej jeden pomiar w skali FLCI (N=257). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 tygodni. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę. Brak danych dotyczących stosowanych dawek inhibitorów cholinesterazy. W sumie 72/135 (55,3%*) pacjentów w grupie badanej leczonej memantyną i 68/129 (52,7%*) chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo stosowało inhibitorów cholinesterazy przed włączeniem do badania [90]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix[®] (chlorowoderek memantyny) [162].

W badaniu [92]-[95] bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną memantyny, placebo, witaminy E oraz kombinacji memantyny z witaminą E w skojarzeniu z inhibitorami ChE, w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki dotyczące porównania memantyny z placebo. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=307), dla których są pomiary wstępne i co najmniej jeden pomiar uzyskany w trakcie leczenia (N=282). Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania (N=307). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 48 miesięcy (oceny dokonywano w odstępach 6 miesięcy), średnia (\pm SD) okresu obserwacji wyniosła 2,27 (1,22) lat ogółem, a w grupie badanej leczonej memantyną 2,23 (1,22) lat i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo 2,18 (1,22) lat. Zastosowana w badaniu dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę. Brak danych dotyczących stosowanych dawek inhibitorów cholinesterazy [93]. Dawka memantyny była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix[®] (chlorowoderek memantyny) [162].

5.6.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY (DONEPEZYLEM, RYWASTYGMINĄ, GALANTAMINĄ)

5.6.2.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY (DONEPEZYLEM, RYWASTYGMINĄ, GALANTAMINĄ) [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [82] dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy.

Tabela 51. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [82].

Punkt końcowy		Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia ± SD N=7	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia ± SD N=8	MD [95% CI]*	Wartość p
Skala MMSE - krótka skala oceny stanu umysłowego		10,71±3,73	14,13±4,96	-3,42 [-7,92; 1,08]	0,13 [^] >0,05*
Ocena niewerbalnego rozumowania w teście Raven's Coloured Progressive Matrices		5,71±8,83	6,63±6,46	-0,92 [-8,68; 6,84]	0,82 [^] >0,05*
Ocena zdolności konstruowania w teście Rey-Osterich complex figure copy		10,85±4,50	2,31±2,66	8,54 [4,86; 12,22]	0,60 [^] <0,05*
Ocena uwagi i funkcji wykonawczych	test TMT A [s]	388,86±130,41	287,75±128,24	101,11 [-29,99; 232,21]	0,15 [^] >0,05*
	test TMT B [s]	683,43±140,17	558,20±229,70	125,23 [-71,15; 321,61]	0,23 [^] >0,05*
	test TMT B-A [s]	294,57±17,15	276,75±117,50	17,82 [-70,44; 106,08]	0,70 [^] >0,05*
Ocena zdolności werbalnych	płynność semantyczna	7,14±9,32	9,50±6,20	-2,36 [-10,27; 5,55]	0,57 [^] >0,05*
	płynność literowa	6,14±6,52	8,60±6,30	-2,46 [-8,95; 4,03]	0,47 [^] >0,05*
	zdolność rozumienia w teście Token	17,60±9,22	19,10±8,30	-1,50 [-10,36; 7,36]	0,75 [^] >0,05*
Ocena pamięci krótko- i długotrwałej	przypominanie opowieści	1,25±2,58	0,88±0,69	0,37 [-1,48; 2,22]	0,67 [^] >0,05*
	przypominanie złożonej figury w teście Rey-Osterich	0,00±0,00	0,13±0,35	-0,13 [-0,39; 0,13]	>0,05*
	przypominanie cyfr w teście digit span	1,43±1,80	2,88±2,00	-1,45 [-3,39; 0,49]	0,17 [^] >0,05*
	test pojemności pamięci	1,43±1,50	1,88±2,00	-0,45 [-2,26; 1,36]	0,64 [^] >0,05*

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia ± SD N=7	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia ± SD N=8	MD [95% CI]*	Wartość p
przestrzennej				

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu t dla danych ciągłych i testu Mann-Whitney U dla danych dychotomicznych [82].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie** ($p > 0,05$) **różnicy** w odniesieniu do oceny: w skali MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów, niewerbalnego rozumowania w teście Raven's Coloured Progressive Matrices, zdolności konstruowania w teście Rey-Osterich complex figure copy (według obliczeń Autorów analiza różnica między porównywanymi grupami była istotna statystycznie), uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT łączenia punktów, zdolności werbalnych (płynności semantycznej i literowej oraz w zdolności rozumienia w teście Token), pamięci krótko- i długotrwałej (przypominanie opowieści, przypominanie złożonej figury w teście Rey-Osterich, przypominanie cyfr w teście digit span, test pojemności pamięci przestrzennej).

Ponadto, analiza wykazała **istotny statystycznie wzrost** aktywności w sieci standardowej aktywności mózgu (ang. *Default Mode Network*; DMN) w przedlinku (ang. *precuneus*) ($p < 0,01$) po 6 miesiącach terapii w grupie pacjentów leczonych memantyną względem wartości wstępnych. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian w standardowej aktywności mózgu (DMN) [82].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [83]-[84] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 52. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [83].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	31/182 (17,0*)	32/187 (17,1*)	1,00 [0,64; 1,56]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem).

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [83]-[84] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF) oraz analizy OC (ang. *Observed Cases*).

Tabela 53. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [83]-[84].

Punkt końcowy	Referencja	Analiza	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia zmiana ± SD* [N]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia zmiana ± SD* [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Skala NPI — skala oceny objawów neuropsychicznych	[83]	LOCF	-3,90±15,64 (SE=1,24) [159]	-5,13±15,80 (SE=1,23) [165]	1,23 [-1,75; 4,21]^ 1,23 [-2,19; 4,65]*	0,42^ >0,05*
Skala SIB — skala oceny zaburzeń poznawczych	[83]	LOCF	-2,34±9,58 (SE=0,76) [159]	-1,86±9,63 (SE=0,75) [165]	-0,48 [-2,30; 1,34]^ -0,48 [-2,57; 1,61]*	0,60^ >0,05*
Skala CIBIC-Plus — skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania	[84]	OC	4,68±1,28 (SE=0,11) [135]	4,63±1,30 (SE=0,11) [140]	0,05 [-0,22; 0,31]^ 0,05 [-0,26; 0,36]*	0,734^ >0,05*
Skala ADCS-ADL₁₉ — skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	[84]	OC	-4,36±7,81 (SE=0,67) [136]	-2,56±7,69 (SE=0,65) [140]	-1,80 [-3,29; -0,32]^ -1,80 [-3,63; 0,03]*	0,017^ >0,05*
Skala CMAI — skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield	[84]	OC	-0,26±9,14 (SE=0,79) [134]	-1,16±9,31 (SE=0,79) [139]	0,90 [-1,03; 2,83]^ 0,90 [-1,29; 3,09]*	0,360^ >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji [83]-[84].

Podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawą** w ocenie w skali ADCS-ADL₁₉ oceniającej sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności (według obliczeń autorów analizy różnica między porównywanymi grupami nie była istotna statystycznie).

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie zamian w ocenie w skali: NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych, SIB oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych, CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania, CMAI oceniającej pobudzenie.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej uzyskane w badaniu [85]-[86] przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [85] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodnie w populacji pacjentów z klinicznie istotnym (wymagającym leczenia) pobudzeniem.

Tabela 54. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [85].

Punkt końcowy	Grupa badana Memityna N=74 [^] [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo N=79 [^] [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	25 (33,8*)	21 (26,6*)	1,27 [0,79; 2,07]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] po 2 pacjentów w każdej grupie wykluczono z populacji ITT przed rozpoczęciem badania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie** ($p>0,05$) **różnicy** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu.

Tabela 55. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza LOCF [85].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana Memityna Średnia [95% CI] [N]	Grupa kontrolna Placebo Średnia [95% CI] [N]	MD [95% CI] [^]	Wartość p [^]
Skala CMAI – skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield	6 tygodni	52,5 [48,6; 56,5] [72]	55,6 [51,4; 59,8] [77]	-3,0 [-8,3; 2,2]	>0,05
	12 tygodni	53,5 [49,0; 57,9] [72]	57,3 [52,8; 61,8] [77]	-3,8 [-9,1; 1,5]	>0,05
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	6 tygodni	19,8 [16,2; 23,3] [73]	26,4 [22,4; 30,3] [65]	-6,9 [-12,2; -1,6]	<0,05
	12 tygodni	18,4 [15,1; 21,8] [73]	27,8 [23,2; 32,4] [65]	-9,6 [-15,0; -4,3]	<0,001
Skala SIB – skala oceny zaburzeń poznawczych	6 tygodni	53,7 [46,0; 61,3] [72]	51,3 [43,6; 59,0] [77]	3,5 [-1,4; 8,5]	>0,05
	12 tygodni	53,2 [45,7; 60,7] [72]	46,4 [38,4; 54,3] [77]	8,0 [3,1; 13,0]	<0,01
Skala SMMSE – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego	6 tygodni	7,9 [6,3; 9,4] [72]	6,9 [5,4; 8,4] [77]	0,98 [-0,04; 2,00]	>0,05
	12 tygodni	8,2 [6,6; 9,7] [72]	6,8 [5,4; 8,2] [77]	1,4 [0,4; 2,4]	<0,01
Skala CGI-C – skala ogólnej oceny stanu pacjenta	6 tygodni	3,3 [2,9; 3,6] [72]	3,4 [3,1; 3,7] [77]	-0,2 [-0,6; 0,3]	>0,05
	12 tygodni	3,1 [2,7; 3,4] [72]	3,4 [3,1; 3,8] [77]	-0,3 [-0,8; 0,1]	>0,05

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem modelowania liniowego efektów mieszanych (ang. *Linear Mixed Effects modeling*) [85]. Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń parametru MD i wartości p przez Autorów analizy, ze względu na brak wartości SD/SE.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **lepszym wynikiem w skali NIP** oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów w 6. i 12. tygodniu obserwacji, **w skali SIB** oceniającej zaburzenia poznawcze oraz **w skali SMMSE** oceniającej stan umysłowy pacjentów w 12. tygodniu obserwacji,

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: CMAI oceniającej pobudzenie pacjentów i CGI-C oceniającej ogólny stan pacjenta w 6. i 12. tygodniu obserwacji oraz SIB oceniającej zaburzenia poznawcze i SMMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów w 6. tygodniu obserwacji.

5.6.2.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY (DONEPEZYLEM, RYWASTYGMINĄ, GALANTAMINĄ) [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

W badaniu [82] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [83]-[84] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 56. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [83]-[84].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=182	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=187	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[83]	15 (8)	10 (5)	1,54 [0,73; 3,29]	>0,05*	-
Zgon	[83]	1 (0,5*)	1 (0,5*)	1,03 [0,11; 9,80]	>0,05*	-
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[83] [84]	18 (10)	11 (6)	1,68 [0,83; 3,42]	>0,05*	-
Poważne działania niepożądane (ogółem)	[83]	16* (9)	6* (3)	2,74 [1,13; 6,67]	<0,05*	18 [9; 125]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)	[83]	66* (36)	56* (30)	1,21 [0,91; 1,62]	>0,05*	-
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[83]	5* (3)	0* (0)	Peto OR=7,77 [1,33; 45,27]	<0,05*	36 [16; 143]
Działania niepożądane (ogółem)	[83]	138 (75,8)	136 (72,7)	1,04 [0,92; 1,18]	>0,05*	-
Upadek	[83]	20 (11,0)	8 (4,3)	2,57 [1,19; 5,59]	0,02^ >0,05*	15 [8; 73]

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=182	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=187	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Pobudzenie	[83]	15 (8,1)	7 (3,7)	2,20 [0,95; 5,16]	>0,05*	-
Spadek masy ciała	[83]	11 (6,0)	5 (2,7)	2,26 [0,84; 6,13]	>0,05*	-
Senność	[83]	10 (5,5)	5 (2,7)	2,05 [0,75; 5,66]	>0,05*	-
Nudności	[83]	4 (2,2)	11 (5,9)	0,37 [0,13; 1,09]	>0,05*	-
Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała	[83]	11* (6)	15* (8)	0,75 [0,36; 1,57]	>0,05*	-
Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała	[83]	7* (4)	7* (4)	1,03 [0,38; 2,76]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu Fisher'a [83].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem wystąpienia: poważnych działań niepożądanych (ogółem), poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, upadku,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych (ogółem), pobudzenia, spadku masy ciała, senności, nudności, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje że 1 pacjent wśród:

- 18 pacjentów doświadczy wystąpienia poważnych działań niepożądanych (ogółem),
- 36 pacjentów doświadczy wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- 15 pacjentów doświadczy wystąpienia upadku,

w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa uzyskane w badaniu [85]-[86] przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [85] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodnie w populacji pacjentów z klinicznie istotnym (wymagającym leczenia) pobudzeniem.

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 57. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [85].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI N=74 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI N=79 [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	19 (25,7*)	16 (20,3*)	1,27 [0,71; 2,26]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie** ($p>0,05$) **różnicy** w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Tabela 58. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [85].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI NN=135 [nn (%)]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI NN=128 [nn (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ból głowy	8 (5,9)	6 (4,7)	1,26 [0,47; 3,41]	>0,05	-
Zmęczenie	21 (15,6)	20 (15,6)	1,00 [0,57; 1,74]	>0,05	-
Senność	37 (27,4)	24 (18,8)	1,46 [0,94; 2,30]	>0,05	-
Dezorientacja	23 (17,0)	25 (19,5)	0,87 [0,52; 1,45]	>0,05	-
Omamy	8 (5,9)	18 (14,1)	0,42 [0,19; 0,91]	<0,05	-^
Zaparcia	7 (5,2)	11 (8,6)	0,60 [0,25; 1,46]	>0,05	-
Wymioty	5 (3,7)	6 (4,7)	0,79 [0,26; 2,38]	>0,05	-
Zawroty głowy	6 (4,4)	1 (0,8)	5,69 [0,92; 35,75]	>0,05	-
Zaburzenia chodu	15 (11,1)	10 (7,8)	1,42 [0,68; 3,01]	>0,05	-
Napady padaczkowe	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zgon	5 (3,7)	7 (5,5)	0,68 [0,23; 1,97]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. nn – liczba poszczególnych działań niepożądanych, NN - liczba odnotowanych działań niepożądanych. Parametru NNT nie obliczano, ponieważ w badaniu notowano liczbę działań niepożądanych, a nie pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane.

Podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **mniejszym** ryzykiem wystąpienia omamów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: bólu głowy, zmęczenia, senności, dezorientacji, zaparc, wymiotów, zawrotów głowy, zaburzeń chodu oraz zgonu. Ponadto, u żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia napadów padaczkowych.

5.6.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY (DONEPEZYLEM, RYWASTYGMINĄ, GALANTAMINĄ)

5.6.2.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIEM W PORÓWNANIU DO PLACEBO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM CHOLINESTERAZY (DONEPEZYLEM, RYWASTYGMINĄ, GALANTAMINĄ) [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [87] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 59. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [87].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	23/217 (10,6*)	25/216 (11,6*)	0,92 [0,54; 1,55]	>0,05*	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	1/217 (0,5*)	1/216 (0,5*)	1,00 [0,10; 9,50]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) i ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [87] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF) oraz analizy OC (ang. *Observed Cases*).

Tabela 60. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [87].

Punkt końcowy	Analiza	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Skala CIBIC-Plus — skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania	LOCF	4,38±1,00 [214]	4,42±0,96 [213]	0,0 [-0,2; 0,2]^ -0,04 [-0,23; 0,15]*	0,843^ >0,05*
	OC	4,36±1,01 [192]	4,40±0,96 [189]	0,0 [-0,2; 0,2]^ -0,04 [-0,24; 0,16]*	0,650^ >0,05*
Skala ADAS-cog — skala oceny zdolności poznawczych	LOCF	28,5±12,83 [214]	28,0±11,94 [213]	-0,7 [-1,8; 0,4]^ 0,5 [-1,85; 2,85]*	0,184^ >0,05*
	OC	28,2±12,80 [192]	27,6±11,69 [188]	-0,8 [-1,9; 0,4]^ 0,6 [-1,87; 3,07]*	0,186^ >0,05*
Skala ADCS-ADL ₂₃ — skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	LOCF	51,8±15,89 [214]	52,0±15,70 [213]	-0,2 [-1,6; 1,3]^ -0,2 [-3,20; 2,80]*	0,816^ >0,05*
	OC	51,8±16,04 [193]	53,6±14,62 [189]	-0,3 [-1,8; 1,3]^ -1,8 [-4,88; -1,28]*	0,741^ >0,05*
Skala NPI — skala oceny objawów neuropsychicznych	LOCF	12,9±14,48 [212]	12,6±14,56 [209]	0,3 [-1,7; 2,4]^ 0,3 [-2,47; 3,07]*	0,743^ >0,05*
	OC	12,3±13,69 [193]	11,9±13,51 [189]	-0,0 [-2,0; 2,0]^ 0,4 [-2,33; 3,13]*	0,985^ >0,05*
Skala MMSE — krótka skala oceny stanu umysłowego	LOCF	16,5±5,38 [210]	16,4±5,08 [198]	0,5 [-0,1; 1,1]^ 0,1 [-0,92; 1,12]*	0,123^ >0,05*
	OC	16,6±5,41 [193]	16,4±5,08 [188]	0,4 [-0,2; 1,1]^ 0,2 [-0,85; 1,25]*	0,190^ >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji i metody Cochran-Mantel-Haenszel w przypadku oceny w skali CIBIC-plus; średnie różnice wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM), podano średnią różnicę między grupą memantyny i grupą placebo [87].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: CIBIC-Plus oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania, ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze, ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności, NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych, MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami odnotowano jedynie w 8. tygodniu trwania badania w ocenie w skali CIBIC-Plus ($p = 0,02$) oraz w 4. tygodniu trwania badania w ocenie w skali ADCS-ADL₂₃ ($p = 0,01$) [87].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [92]-[95] dla okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy (średnia: 2,27 lat).

Tabela 61. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [93].

Punkt końcowy	Grupa badana Mementyna + ChEI [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	67/155 (43,2*)	62/152 (40,8*)	1,06 [0,81; 1,38]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) w okresie 2,27 lat (średnia) obserwacji.

Tabela 62. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [93], [95].

Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa badana Mementyna + ChEI Średnia zmiana ± SE [^] [N]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia zmiana ± SE [^] [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Skala ADCS-ADL ₂₃ — skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	[95]	6	-2,40±0,94 (11,08) [139]	-4,52±0,95 (11,04) [135]	2,12 [-0,50; 4,74]*	>0,05*
	[95]	12	-6,99±1,21 (13,20) [119]	-8,11±1,23 (13,02) [112]	1,12 [-2,26; 4,50]*	>0,05*
	[95]	18	-9,32±1,42 (13,84) [95]	-10,21±1,43 (14,01) [96]	0,89 [-3,06; 4,84]*	>0,05*
	[95]	24	-14,06±1,70 (15,21) [80]	-16,18±1,74 (15,27) [77]	2,12 [-2,65; 6,89]*	>0,05*
	[95]	30	-18,30±1,97 (15,76) [64]	-19,67±2,06 (15,14) [54]	1,37 [-4,24; 6,98]*	>0,05*
	[95]	36	-18,78±2,43 (16,30) [45]	-24,82±2,51 (16,07) [41]	6,04 [-0,81; 12,89]*	>0,05*
	[95]	42	-23,48±2,65 (16,34) [38]	-28,13±2,76 (15,85) [33]	4,65 [-2,87; 12,17]*	>0,05*
	[95]	48	-24,60±3,18 (17,42) [30]	-27,55±3,38 (16,90) [25]	2,95 [-6,17; 12,07]*	>0,05*
	[93] [95]	2,27 ^{^^}	-14,98±1,10 (13,11) [N=142]	-16,96±1,11 (13,13) [N=140]	1,98 [-0,24; 4,20] [^] 1,98 [-1,08; 5,04]*	0,08 [^] >0,05*
Skala MMSE — krótka skala oceny stanu umysłowego (ogółem)	[95]	6	-0,24±0,28 (3,20) [131]	-0,34±0,29 (3,28) [128]	0,10 [-0,69; 0,89]*	>0,05*
	[95]	12	-1,09±0,34 (3,65) [115]	-1,39±0,35 (3,60) [106]	0,30 [-0,66; 1,26]*	>0,05*
	[95]	18	-2,62±0,45 (4,15) [85]	-2,21±0,45 (4,22) [88]	-0,41 [-1,66; 0,84]*	>0,05*
	[95]	24	-3,44±0,54 (4,68) [75]	-2,90±0,55 (4,60) [70]	-0,54 [-2,05; 0,97]*	>0,05*
	[95]	30	-3,79±0,63 (4,54) [52]	-3,26±0,65 (4,46) [47]	-0,53 [-2,31; 1,25]*	>0,05*
	[95]	36	-4,26±0,78 (4,68) [36]	-3,87±0,79 (4,74) [36]	-0,39 [-2,57; 1,79]*	>0,05*
	[95]	42	-4,59±0,80 (4,16) [27]	-4,68±0,83 (4,23) [26]	0,09 [-2,17; 2,35]*	>0,05*
	[95]	48	-5,98±0,98 (4,49)	-5,42±1,02 (4,45)	-0,56 [-3,33; 2,21]*	>0,05*

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia zmiana ± SE^ [N]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia zmiana ± SE^ [N]	MD [95% CI]	Wartość p
			[21]	[19]		
	[93] [95]		-3,05±0,33 (3,90) [N=140]	-3,16±0,33 (3,86) [N=137]	0,12 [-0,61; 0,84]^ 0,11 [-0,80; 1,02]*	0,75^ >0,05*
Skala MMSE — subpopulacja o łagodnym nasileniu choroby (20-26 punktów)	[93]	2,27^^	-14,16±1,20 (12,30) [105]	-15,11±1,29 (12,17) [89]	0,96 [-1,82; 3,73]^ 0,95 [-2,51; 4,41]*	>0,05*
Skala MMSE — subpopulacja o umiarkowanym nasileniu choroby (12-19 punktów)	[93]		-16,85±1,64 (11,60) [50]	-19,60±1,47 (11,67) [63]	2,75 [-0,99; 6,48]^ 2,75 [-1,57; 7,07]*	>0,05*
Skala ADAS-cog — skala oceny zdolności poznawczych	[95]	6	1,11±0,62 (7,10) [131]	3,04±0,63 (7,13) [128]	-1,93 [-3,66; -0,20]*	<0,05*
	[95]	12	3,32±0,72 (7,75) [116]	4,26±0,74 (7,62) [106]	-0,94 [-2,96; 1,08]*	>0,05*
	[95]	18	5,69±0,91 (8,34) [84]	6,04±0,92 (8,63) [88]	-0,35 [-2,89; 2,19]*	>0,05*
	[95]	24	6,73±1,12 (9,76) [76]	6,71±1,15 (9,55) [69]	0,02 [-3,13; 3,17]*	>0,05*
	[95]	30	7,64±1,34 (9,57) [51]	8,90±1,38 (9,56) [48]	-1,26 [-5,03; 2,51]*	>0,05*
	[95]	36	8,31±1,60 (9,60) [36]	10,77±1,63 (9,64) [35]	-2,46 [-6,94; 2,02]*	>0,05*
	[95]	42	8,24±1,64 (8,52) [27]	10,61±1,69 (8,45) [25]	-2,37 [-6,99; 2,25]*	>0,05*
	[95]	48	11,74±1,97 (9,03) [21]	10,85±2,04 (8,89) [19]	0,89 [-4,67; 6,45]*	>0,05*
	[93] [95]	2,27^^	6,38±0,70 (8,29) [N=140]	7,78±0,70 (8,19) [N=137]	-1,39 [-2,85; 0,07]^ -1,40 [-3,34; 0,54]*	0,06^ >0,05*
Skala NPI — skala oceny objawów neuropsychicznych	[95]	6	-0,20±1,06 (12,50) [139]	0,46±1,07 (12,43) [135]	-0,66 [-3,61; 2,29]*	>0,05*
	[95]	12	0,31±1,22 (13,31) [119]	1,08±1,24 (13,12) [112]	-0,77 [-4,18; 2,64]*	>0,05*
	[95]	18	1,18±1,43 (13,86) [94]	4,06±1,44 (14,11) [96]	-2,88 [-6,86; 1,10]*	>0,05*
	[95]	24	4,29±1,79 (16,01) [80]	3,59±1,84 (15,93) [75]	0,70 [-4,33; 5,73]*	>0,05*
	[95]	30	2,62±1,71 (13,68) [64]	1,66±1,81 (13,42) [55]	0,96 [-3,93; 5,85]*	>0,05*
	[95]	36	3,24±2,07 (13,89) [45]	0,60±2,16 (13,83) [41]	2,64 [-3,23; -8,51]*	>0,05*
	[95]	42	3,63±2,75 (16,95) [38]	3,64±2,89 (16,60) [33]	-0,01 [-7,84; 7,82]*	>0,05*
	[95]	48	2,79±2,60 (14,24) [30]	0,30±2,79 (13,95) [25]	2,49 [-5,00; 9,98]*	>0,05*
	[93] [95]	2,27^^	1,87±1,00 (11,92) [N=142]	2,26±1,01 (11,95) [N=140]	-0,39 [-2,47; 1,70]^ -0,39 [-3,18; 2,40]*	0,72^ >0,05*
Skala CAS — skala oceny obciążenia	[95]	6	0,99±0,81 (9,55) [139]	1,20±0,82 (9,49) [134]	-0,21 [-2,47; 2,05]*	>0,05*

Punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia zmiana ± SE [^] [N]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia zmiana ± SE [^] [N]	MD [95% CI]	Wartość p
opiekuna [godziny]	[95]	12	2,72±1,01 (10,97) [118]	1,89±1,04 (10,91) [110]	0,83 [-2,01; 3,67]*	>0,05*
	[95]	18	3,77±1,22 (11,89) [95]	3,16±1,23 (12,05) [96]	0,61 [-2,79; 4,01]*	>0,05*
	[95]	24	3,06±1,13 (10,04) [79]	3,45±1,16 (10,05) [75]	-0,39 [-3,56; 2,78]*	>0,05*
	[95]	30	5,22±1,25 (9,92) [63]	4,36±1,32 (9,70) [54]	0,86 [-2,71; 4,43]*	>0,05*
	[95]	36	5,72±2,43 (16,12) [44]	10,68±2,51 (16,07) [41]	-4,96 [-11,81; 1,89]*	>0,05*
	[95]	42	9,46±1,89 (11,34) [36]	10,62±1,99 (11,08) [31]	-1,16 [-6,55; 4,23]*	>0,05*
	[95]	48	9,27±2,80 (15,34) [30]	12,17±3,03 (15,15) [25]	-2,90 [-11,00; 5,20]*	>0,05*
	[93] [95]	2,27 ^{^^}	5,52±0,78 (9,29) [N=142]	5,14±0,79 (9,35) [N=140]	0,38 [-1,18; 1,94] [^] 0,38 [-1,80; 2,56]*	0,63 [^] >0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [93], obliczone z zastosowaniem modelu efektów mieszanych z powtórzonymi pomiarami; średnie różnice wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM), podano średnią różnicę między grupą memantyny i grupą placebo; wartości SE przeliczono na wartości SD w celu obliczenia parametru MD za pomocą programu StatsDirect. ^{^^} okres obserwacji (ogółem, średnia) 2,27 lat.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawą** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skali ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze w okresie 6 miesięcy obserwacji,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADCS-ADL₂₃ oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności, MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów (ogółem i w subpopulacjach pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu), NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych, CAS oceniające obciążenie opiekuna, w okresie 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 i 48 miesięcy oraz średnio 2,27 lat obserwacji, jak również z zastosowaniem skali ADAS-cog oceniającej zdolności poznawcze w okresie 12, 18, 24, 30, 36, 42 i 48 miesięcy oraz średnio 2,27 lat obserwacji.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [88]-[89] dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 63. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	30/133 (22,6*)	30/144 (20,8*)	1,08 [0,69; 1,69]	0,73 [^]	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	1/133 (0,8*)	3/144 (2,1*)	0,36 [0,05; 2,49]	0,62 ^{^^}	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Chi² [88]. ^{^^} Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Fisher'a [88].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** (p>0,05) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) i ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [88]-[89] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF) oraz analizy OC (ang. *Observed Cases*).

Tabela 64. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88]-[89].

Punkt końcowy	Referencja	Analiza	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia zmiana ± SD* [N]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia zmiana ± SD* [N]	MD±SE [^] MD [95% CI]*	Wartość p
Test COWAT – test płynności słownej	[88]	LOCF	bd	bd	1,41±0,82	>0,05 [^]
	[88] [89]	OC	0,78±7,31 (SE=0,71) [106]	-0,90±7,37 (SE=0,69) [114]	1,40±0,92 1,68 [-0,26; 3,62]*	>0,05 [^] >0,05*
Test CFT – test płynności słownej	[88]	LOCF	bd	bd	1,07±0,61	>0,05 [^]
		OC	bd	bd	1,40±0,53	>0,05 [^]
ADAS-cog-OT – skala oceny zdolności poznawczych i orientacji	[88]	LOCF	bd	bd	-0,13±0,20	>0,05 [^]
		OC	bd	bd	-0,08±0,23	>0,05 [^]
Test Stroop C – test zdolności poznawczych	[88]	LOCF	bd	bd	-0,58±5,77	>0,05 [^]
		OC	bd	bd	-1,19±6,69	>0,05 [^]
Test Stroop I – test zdolności poznawczych	[88]	LOCF	bd	bd	9,86±5,80	>0,05 [^]
		OC	bd	bd	5,76±6,86	>0,05 [^]
Skala MMSE – krótka skala oceny stanu umysłowego	[88]	LOCF	bd	bd	0,19±0,42	>0,05 [^]
	[88] [89]	OC	-0,50±4,68 (SE=0,45) [108]	-0,74±4,70 (SE=0,44) [114]	0,14±0,48 0,24 [-0,99; 1,47]*	>0,05 [^] >0,05*
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych	[88]	LOCF	bd	bd	0,61±1,29	>0,05 [^]
		OC	bd	bd	0,68±1,42	>0,05 [^]

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji, średnie zmiany wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM) [88]-[89]. bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w wynikach uzyskanych z zastosowaniem testów zdolności poznawczych: COWAT, CFT, Stroop C, Stroop I, ADAS-cog-OT oraz skal: MMSE oceniającej stan umysłowy pacjentów i NPI oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych.

Tabela 65. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88]-[89].

Punkt końcowy		Referencja	Analiza	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia \pm SD [N]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia \pm SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Atrofia mózgu [mL/rok]	Ogółem	[88] [89]	OC	15,2 \pm 10,2 [110]	15,3 \pm 9,9 [118]	-0,04 [-2,60; 2,52]^ -0,1 [-2,71; 2,51]*	0,975^ >0,05*
	Monoterapia	[88]		11,9 \pm 18,7 [31]	11,8 \pm 18,7 [32]	0,1 [-6,14; 9,34]*	>0,05*
	Terapia skojarzona			16,6 \pm 11,7 [79]	16,7 \pm 11,4 [86]	-0,1 [-3,63; 3,43]*	>0,05*
Roczne tempo atrofii mózgu (%/rok)		[88]	post-hoc	1,48 \pm 0,96 [88]	1,63 \pm 1,05 [109]	-1,14 \pm 1,0 (SE)^	0,268^
Objętość hipokampa [mm ³ /rok]		[89]	OC	-218 \pm 182 [95]	-220 \pm 171 [109]	-3,50 [-38,0; 31,04]^^ 2,0 [-46,47; 50,47]*	0,842^^ >0,05*
Roczne tempo atrofii hipokampa (%/rok)		[88]	post-hoc	4,2 \pm 3,6 [bd]	4,0 \pm 3,2 [bd]	-	0,84^^

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem liniowej analizy modelu mieszanego [88]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem MMRM [89].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie oceny atrofii mózgu: ogółem, w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej, zmian w objętości hipokampa i rocznego tempa atrofii mózgu oraz hipokampa.

Porównanie wszystkich pacjentów stosujących terapię skojarzoną z pacjentami stosującymi monoterapię wykazało **istotną statystycznie różnicę** w tempie atrofii mózgu (4,8 mL/rok [95% CI: 1,92; 7,64], $p = 0,001$) na korzyść pacjentów stosujących monoterapię. **Istotnej statystycznie różnicy nie wykazano** w przypadku tempa atrofii hipokampa (2,9 mm³/rok, $p = 0,88$) [88].

Analiza wykazała również, że tempo atrofii mózgu jest **istotnie statystycznie** skorelowane z oceną w teście: COWAT ($r = -0,32$, $p < 0,001$), CFT ($r = -0,28$, $p < 0,001$), ADAS-cog-OT ($r = 0,28$, $p < 0,001$), SIT-C ($r = 0,22$, $p < 0,01$), MMSE ($r = -0,42$, $p < 0,001$), NPI ($r = 0,16$, $p < 0,05$), ale **nie jest istotnie statystycznie** skorelowane z oceną w skali SIT-I ($r = 0,11$, $p > 0,05$). Natomiast, tempo atrofii

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



hipokampa jest **istotnie statystycznie** skorelowane z oceną we wszystkich testach: COWAT ($r=-0,04$, $p<0,05$), CFT ($r=0,05$, $p<0,05$), ADAS-cog-OT ($r=-0,13$, $p<0,05$), SIT-C ($r=0,03$, $p<0,05$), SIT-I ($r=0,12$, $p<0,05$), MMSE ($r=0,03$, $p<0,05$), NPI ($r=-0,04$, $p<0,05$) [88].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [90]-[91] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodnie.

Tabela 66. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	5/135 (3,7*)	9/129 (7,0*)	0,53 [0,19; 1,47]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **porównywalnym** ($p>0,05$) ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem).

Skuteczność kliniczną oceniano w badaniu [90]-[91] w ramach analizy LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*; LOCF) oraz analizy OC (ang. *Observed Cases*).

Tabela 67. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].

Punkt końcowy	Analiza	Grupa badana Memantyna + ChEI Średnia zmiana ± SD* N=133	Grupa kontrolna Placebo + ChEI Średnia zmiana ± SD* N=124	MD [95% CI]	Wartość p
Skala FLCI – skala oceny zdolności komunikacyjnych	LOCF	0,7±6,92 (SE=0,6)	-0,6±6,68 (SE=0,6)	1,3 [-0,1; 2,8]^ 1,3 [-0,37; 2,97]*	0,070^ >0,05*
Skala ASHA FACS (SC+CBN) – skala oceny zdolności komunikacyjnych	LOCF	0,5±23,07 (SE=2,0)	-5,3±23,38 (SE=2,1)	5,9 [0,9; 10,9]^ 5,8 [0,12; 11,48]*	0,022^ <0,05*

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji, średnie zmiany wyrażono z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean*; LSM) [90].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w skali FLCI oceniającej zdolności komunikacyjne pacjentów.

Natomiast, podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **lepszym wynikiem w skali ASHA FACS**

uwzględniającej dwie subskale SC i CBN oceniające komunikację społeczną oraz komunikację podstawowych potrzeb.

Istotną statystycznie poprawę w ocenie w skali FLCI odnotowano już w 4. tygodniu trwania badania ($p=0,028$ analiza LOCF i OC), utrzymała się ona w 8. tygodniu ($p=0,015$ analiza LOCF i $p=0,023$ analiza OC), ale zanikła w 12. tygodniu ($p=0,070$ analiza LOCF i $p=0,184$ analiza OC). **Istotną statystycznie poprawę** odnotowano również w ocenie w skali ASHA FACS (SC+CBN) w 8. tygodniu ($p=0,008$ analiza LOCF i $p=0,006$ analiza OC) i utrzymała się w 12. tygodniu ($p=0,022$ analiza LOCF i $p=0,033$ analiza OC) [90].

Istotną statystycznie poprawę w ocenie w skali ASHA FACS (ogółem) odnotowano w 12. tygodniu trwania badania ($p=0,010$ analiza LOCF, $p=0,013$ analiza OC). **Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w ocenie w skali OT w 12. tygodniu trwania badania ($p=0,185$ analiza LOCF, $p=0,099$ analiza OC) [90].

Tabela 68. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana Mementyna + ChEI [n (%)] N=133	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=124	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena w skali CGI-C	Poprawa (1-3 punkty)	LOCF	52 (39,1)	35 (28,2)	RB= 1,39 [0,98; 1,98]	0,033 [^] >0,05*	-
		OC	52* (39,1)	35* (28,6)	RB= 1,39 [0,98; 1,98]	0,031 [^] >0,05*	-
	Brak zmian (4 punkty)	LOCF	45 (33,8)	43 (34,7)	RB= 0,98 [0,70; 1,37]	>0,05*	-
	Pogorszenie (5-7 punktów)	LOCF	36 (27,1)	46 (37,1)	RB= 0,73 [0,51; 1,04]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem testu Cochra-Mantel-Haenszel [90].

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większym** odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli poprawę ocenianą w skali CGI-C (obliczenie przeprowadzone przez Autorów analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami).

Przeprowadzona analiza wykazała również, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów, u których stwierdzono brak zmian lub pogorszenie oceny w skali CGI-C.

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W 8. tygodniu trwania badania odnotowano istotną statystycznie poprawę w ocenie w skali CGI-C w domenie interakcji społecznych ($p=0,041$ analiza LOCF, $p=0,036$ analiza OC) i w domenie komunikacja ($p=0,006$ analiza LOCF, $p=0,005$ analiza OC) w grupie badanej leczonej memantyną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Jednak istotne statystycznie różnice między porównywanymi grupami zanikły w 12. tygodniu trwania badania.

5.6.2.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHLOROWODORKU MEMANTYNY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [87] dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 69. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [87].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=217	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=216	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	13 (6,0)	17 (7,9)	0,76 [0,38; 1,51]	>0,05	-
Zgon [^]	3 (1,4)	2 (0,9)	1,49 [0,30; 7,42]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	27 (12,4*)	27 (12,5*)	1,00 [0,61; 1,63]	>0,05	-
Upadek	22 (10,1)	15 (6,9)	1,46 [0,79; 2,72]	>0,05	-
Zranienie	20 (9,2)	16 (7,4)	1,24 [0,67; 2,32]	>0,05	-
Pobudzenie	17 (7,8)	17 (7,9)	1,00 [0,53; 1,88]	>0,05	-
Zawroty głowy	16 (7,4)	16 (7,4)	1,00 [0,52; 1,92]	>0,05	-
Objawy grypopodobne	15 (6,9)	12 (5,6)	1,24 [0,61; 2,56]	>0,05	-
Depresja	14 (6,5)	15 (6,9)	0,93 [0,47; 1,85]	>0,05	-
Zaburzenia chodu	14 (6,5)	9 (4,2)	1,55 [0,70; 3,43]	>0,05	-
Biegunka	12 (5,5)	14 (6,5)	0,85 [0,41; 1,77]	>0,05	-
Dezorientacja	12 (5,5)	9 (4,2)	1,33 [0,58; 3,02]	>0,05	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	12 (5,5)	6 (2,8)	1,99 [0,79; 5,05]	>0,05	-
Zmęczenie	11 (5,1)	7 (3,2)	1,56 [0,64; 3,85]	>0,05	-
Nadciśnienie	11 (5,1)	6 (2,8)	1,82 [0,71; 4,69]	>0,05	-
Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych	21* (9,7)	11* (5,0)	1,90 [0,85; 3,80]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] oceniono, że wszystkie zgony były niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z **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), upadku, zranienia, pobudzenia, zawrotów głowy, objawów grypo-podobnych, depresji, zaburzeń chodu, biegunki, dezorientacji, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenia, nadciśnienia, wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych.

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [92]-[95] dla okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy (średnia 2,27 lat).

Tabela 70. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [93], [95].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=155	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=152	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Działania niepożądane (ogółem)	[93] [95]	97 (63)	89 (59)	1,07 [0,89; 1,28]	>0,05*	-
Upadki^a	[93]	26* (17)	30* (20)	0,85 [0,53; 1,36]	>0,05*	-
Krwawienia^b	[93]	5* (3)	5* (3)	0,98 [0,31; 3,11]	>0,05*	-
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[93] [95]	84 (54)	95 (63)	0,87 [0,71; 1,05]	>0,05*	-
Upadki^c	[93]	16* (10)	15* (10)	1,05 [0,54; 2,02]	>0,05*	-
Krwawienia^d	[93]	8* (5)	8* (5)	0,98 [0,39; 2,46]	>0,05*	-
Zapalenie płuc^e	[93]	8* (5)	5* (3)	1,57 [0,55; 4,48]	>0,05*	-
Zakażenia dróg moczowych^f	[93]	8* (5)	5* (3)	1,57 [0,55; 4,48]	>0,05*	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze^g	[93]	23 (15)	11 (7)	2,05 [1,05; 4,02]	0,03[^] <0,05*	14 [7; 169]
Zgony (ogółem)	[93]	39 (25,16*)	31 (20,39*)	1,23 [0,82; 1,87]	>0,05*	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	[95]	4 (2,58*)	1 (0,66)	3,92 [0,60; 25,95]	>0,05*	-
Zaburzenia serca	[95]	5 (3,23*)	8 (5,26*)	0,61 [0,21; 1,74]	>0,05*	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	[95]	1 (0,65)	0 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,32]	>0,05*	-
Zaburzenia ucha i błędnika	[95]	2 (1,29*)	2 (1,32*)	0,98 [0,17; 5,51]	>0,05*	-
Zaburzenia oka	[95]	5 (3,23*)	2 (1,32*)	2,45 [0,56; 10,85]	>0,05*	-
Zaburzenia żołądka i jelit	[95]	14 (9,03*)	20 (13,16*)	0,69 [0,36; 1,29]	>0,05*	-
Zaburzenia ogólne	[95]	6 (3,87*)	11 (7,24*)	0,53 [0,21; 1,36]	>0,05*	-

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=155	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=152	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	[95]	0 (0)	1 (0,66)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,69]	>0,05*	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	[95]	13 (8,39*)	15 (9,87*)	0,85 [0,42; 1,70]	>0,05*	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	[95]	35 (22,58*)	37 (24,34*)	0,93 [0,62; 1,39]	>0,05*	-
Badania diagnostyczne	[95]	14 (9,03*)	12 (7,89*)	1,14 [0,56; 2,36]	>0,05*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	[95]	5 (3,23*)	2 (1,32*)	2,45 [0,56; 10,85]	>0,05*	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	[95]	11 (7,10*)	14 (9,21*)	0,77 [0,37; 1,61]	>0,05*	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	[95]	3 (1,94)	7 (4,61*)	0,42 [0,12; 1,46]	>0,05*	-
Zaburzenia układu nerwowego	[95]	19 (12,26*)	12 (7,89*)	1,55 [0,79; 3,06]	>0,05*	-
Zaburzenia psychiczne	[95]	13 (8,39*)	12 (7,89*)	1,06 [0,51; 2,22]	>0,05*	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	[95]	2 (1,29*)	2 (1,32*)	0,98 [0,17; 5,51]	>0,05*	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	[95]	2 (1,29*)	1 (0,66)	1,96 [0,26; 14,89]	>0,05*	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	[95]	5 (3,23*)	9 (5,92*)	0,54 [0,20; 1,51]	>0,05*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	[95]	2 (1,29*)	7 (4,61*)	0,28 [0,07; 1,16]	>0,05*	-
Niestosowanie się do zaleceń leczenia	[95]	3 (1,94)	0 (0)	Peto OR=7,34 [0,76; 71,12]	>0,05*	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	[95]	4 (2,58*)	2 (1,32*)	1,96 [0,43; 9,07]	>0,05*	-
Zaburzenia naczyniowe	[95]	7 (4,52*)	2 (1,32*)	3,43 [0,83; 14,40]	>0,05*	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane występujące u >5% pacjentów i co najmniej równie często co w grupie placebo: ^a grupa badana: 38 upadków, grupa kontrolna: 48 upadków. ^b grupa badana: 5 przypadków krwawień, grupa kontrolna: 5 przypadków krwawień. Ciężkie działania niepożądane występujące u >5% pacjentów i co najmniej równie często co w grupie placebo: ^c grupa badana: 16 upadków, grupa kontrolna: 18 upadków. ^d grupa badana: 10 przypadków krwawień, grupa kontrolna: 10 przypadków krwawień. ^e grupa badana: 9 przypadków zapalenia płuc, grupa kontrolna: 5 przypadków zapalenia płuc. ^f grupa badana: 8 przypadków zakażenia dróg moczowych, grupa kontrolna: 5 przypadków zakażenia dróg moczowych. ^g grupa badana: 31 przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych, grupa kontrolna: 13 przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych. ^h Wyniki podane w publikacji referencyjnej [93]. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym** ryzykiem wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych uznanych za ciężkie,

- **porównywalnym** ($p > 0,05$) ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych (ogółem), w tym upadków i krwawień, ciężkich działań niepożądanych (ogółem), w tym upadków, krwawień, zapaleń płuc i zakażeń dróg moczowych, zgonów (z jakiegokolwiek przyczyny), zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych, zaburzeń ucha i błędnika, zaburzeń oka, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, konieczności badań diagnostycznych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, niestosowania się do zaleceń leczenia, konieczności procedur medycznych i chirurgicznych, zaburzeń naczyniowych,
- w okresie 2,27 lat (średnia) obserwacji.

Podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z wystąpieniem odpowiednio [93]:

- 196 i 202 działań niepożądanych, w tym odpowiednio 29 i 24 prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem,
- 187 i 170 ciężkich działań niepożądanych, w tym odpowiednio 18 i 19 prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem,
- 143 i 128 przypadków hospitalizacji.

Roczny wskaźnik zgonów oszacowano na 11,3% w grupie badanej leczonej memantyną oraz na 9,4% w grupie kontrolnej otrzymującej placebo, HR=1,06 [95% CI: 0,91; 1,24] [93].

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [88]-[89] dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Tabela 71. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88]-[89].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=133	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=144	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[88]	15 (11)	12 (8)	1,35 [0,67; 2,75]	>0,05	-
Zgon	[88]	3 (2,3*)	1 (0,7*)	3,25 [0,47; 22,53]	>0,05	-
Ciężkie działania	[88]	17 (13)	20 (14)	0,92 [0,51; 1,66]	>0,05	-

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=133	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=144	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
niepożądane (ogółem)	[89]					
Działania niepożądane (ogółem)	[89]	46 (34,6*)	36 (25,0*)	1,38 [0,96; 2,00]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)	[88]	43* (32)	32* (22)	1,45 [0,99; 2,15]	>0,05	-
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[88]	5 (3,8*)	6 (4,2*)	0,90 [0,30; 2,72]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[88]	3 (2,3*)	4 (2,8*)	0,81 [0,21; 3,19]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego (ogółem)	[88]	31* (23)	17* (12)	1,97 [1,16; 3,39]	<0,05	9 [5; 38]
Zawroty głowy	[89]	11 (8)	4 (3)	2,98 [1,03; 8,70]	<0,05	18 [8; 612]
Ból głowy	[89]	9 (7)	7 (5)	1,39 [0,55; 3,52]	>0,05	-
Zaburzenia psychiczne (ogółem)	[88]	29* (22)	16* (11)	1,96 [1,13; 3,44]	<0,05	9 [5; 50]
Pobudzenie	[88] [89]	7 (5)	1 (1)	7,58 [1,24; 46,93]	<0,05	22 [10; 128]
Upadek	[88]	12* (9)	17* (12)	0,76 [0,38; 1,52]	>0,05	-
Zakażenie dróg moczowych	[89]	7 (5)	5 (3)	1,52 [0,52; 4,43]	>0,05	-
Biegunka	[89]	4 (3)	10 (7)	0,43 [0,15; 1,27]	>0,05	-
Wzrost masy ciała >7%	[88]	30* (22,5)	13* (8,8)	2,50 [1,38; 4,57]	<0,05	7 [4; 20]
Spadek masy ciała >7%	[88]	10* (7,5)	13* (8,8)	0,83 [0,38; 1,80]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** ryzykiem wystąpienia: zaburzeń układu nerwowego (ogółem), zawrotów głowy, zaburzeń psychicznych (ogółem), pobudzenia, wzrostu masy ciała >7%,
- **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), działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem), poważnych działań niepożądanych związanych

z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, bólu głowy, upadku, zakażenia dróg moczowych, biegunki, spadku masy ciała >7%. Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 9 pacjentów wystąpią zaburzenia układu nerwowego (ogółem),
 - 18 pacjentów wystąpią zawroty głowy,
 - 9 pacjentów wystąpią zaburzenia psychiczne (ogółem),
 - 22 pacjentów wystąpi pobudzenie,
 - 7 pacjentów wystąpi wzrost masy ciała >7%,
- w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej w badaniu [90]-[91] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

Tabela 72. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=135	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=129	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	3 (2,2)	4 (3,1)	0,72 [0,18; 2,81]	>0,05	-
Zgon	0 (0)	1 (0,8)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,52]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	4 (3,0)	13 (10,1)	0,29 [0,10; 0,83]	<0,05	14 [7; 77]
Działania niepożądane (ogółem)	66 (48,9)	64 (49,6)	0,99 [0,77; 1,26]	>0,05	-
Zawroty głowy	7 (5,2)	2 (1,6)	3,34 [0,81; 14,01]	>0,05	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (3,0)	5 (3,9)	0,76 [0,23; 2,58]	>0,05	-
Upadek	4 (3,0)	4 (3,1)	0,96 [0,27; 3,43]	>0,05	-
Nadciśnienie	4 (3,0)	4 (3,1)	0,96 [0,27; 3,43]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	3 (2,2)	4 (3,1)	0,72 [0,18; 2,81]	>0,05	-
Ból głowy	3 (2,2)	2 (1,6)	1,43 [0,29; 7,09]	>0,05	-
Niepokój	3 (2,2)	0 (0)	Peto OR=7,18 [0,74; 69,61]	>0,05	-
Biegunka	2 (1,5)	5 (3,9)	0,38 [0,09; 1,68]	>0,05	-
Nudności	2 (1,5)	3 (2,3)	0,64 [0,13; 3,14]	>0,05	-
Pobudzenie	0 (0)	4 (3,1)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,91]	<0,05	32 [13; 357]
Omdlenie	0 (0)	3 (2,3)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,23]	>0,05	-
Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała o $\geq 7\%$	3* (2,3)	0* (0)	Peto OR=7,18 [0,74; 69,61]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna + ChEI [n (%)] N=135	Grupa kontrolna Placebo + ChEI [n (%)] N=129	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała o $\geq 7\%$	3* (2,3)	0* (0)	Peto OR=7,18 [0,74; 69,61]	>0,05	-
Potencjalnie klinicznie istotna zmiana ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg	2* (1,5)	0* (0)	Peto OR=7,12 [0,44; 114,53]	>0,05	-

* Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Peto OR - gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej memantyny w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** ryzykiem wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (ogółem) i pobudzenia,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia: zgonu, działań niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, upadku, nadciśnienia, obrzęku obwodowego, bólu głowy, niepokoju, biegunki, nudności, omdlenia, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnej zmiany ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg.

Parametr NNT wyniósł odpowiednio 14 i 32, co oznacza, że zastosowanie memantyny, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta wśród 14 pacjentów wystąpi ciężkie działanie niepożądane lub u 1 pacjenta wśród 32 pacjentów wystąpi pobudzenie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 42 badania kliniczne, które włączono do rozdziału badań o niższej wiarygodności:

- 3 badania RCT, które nie spełniały założeń niniejszej analizy [100] (jedynie abstrakt był w języku angielskim), [101] (celem badania była ocena szybkiej lub stopniowej zmiany terapii z donepezylu na memantynę), [102] (celem badania było porównanie głównie profilu bezpieczeństwa stosowania memantyny w 1 dawce lub w dwóch podzielonych dawkach oraz szybkiego lub wolnego wzrostu dawki memantyny),

- 3 kontynuacje badań RCT uwzględnionych w niniejszej analizie [97] (kontynuacja badania [6]-[7]), [98] (kontynuacja badania [11]-[12]), [99] (kontynuacja badania [83]-[84]),
 - 7 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną [103], [104], [105]-[107], [108], [109]-[110], [111], [112]-[113],
 - 17 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140],
 - 3 retrospektywne badania kliniczne: z grupą kontrolną [142], [143] i bez grupy kontrolnej [141],
 - 9 opisów przypadków [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152],
- dotyczące zastosowania memantyny (chlorowodoru memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki badań, będących kontynuacjami badań RCT [6]-[7], [11]-[12], [83]-[84] uwzględnionych w niniejszej analizie, wskazują na skuteczność memantyny w poprawie zdolności poznawczych, ogólnych i sprawnościowych pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w długim okresie czasu (około 1 roku) [97], [99]. Ponadto, memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów, większość odnotowanych działań niepożądanych było łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu i przejściowych [97], [98], [99]. Wyniki te potwierdzają badania [108], [134]-[138], w których również wykazano korzystne długoterminowe (w okresie do 4 lat) efekty leczenia choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu z zastosowaniem inhibitorów ChE i/lub memantyny, ponieważ opóźniają one pogorszenie zdolności poznawczych i sprawności pacjentów oraz ich zgon. Wyniki badań [134]-[138], [139] potwierdziły również, że leki stosowane są zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu rozpoczynane jest z zastosowaniem inhibitorów ChE, a po pogorszeniu stanu chorych rozpoczynane jest leczenie z zastosowaniem memantyny (u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu). Natomiast, wyniki badania [105]-[107] wykazały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność memantyny w skojarzeniu z inhibitorami ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorami ChE w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, ponieważ pacjenci istotnie statystycznie później byli przyjmowani do ośrodka opieki. Leczenie nie miało jednak wpływu na czas wystąpienia zgonu. Z kolei, w badaniu [143] wykazano związek między metodą leczenia choroby Alzheimera i długością życia pacjentów na korzyść

memantyny w porównaniu do donepezylu i terapii skojarzonej memantyny i donepezylu, aczkolwiek Autorzy badania zalecają ostrożność w interpretacji wyników, wskazując na konieczność ich potwierdzenia w innych badaniach.

Badanie [100] wskazuje na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania memantyny względem donepezylu w terapii pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, potwierdzoną istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą zdolności poznawczych, zachowania i nastroju pacjentów w porównaniu do wyników uzyskanych w fazie wstępnej. Wyniki te potwierdzają oceny opiekunów pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera (głównie z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem), którzy najlepiej ocenili efektywność donepezylu, nieco gorsze oceny otrzymała memantyna, a najgorzej oceniono rywastygminę [104].

Wyniki innych badań również wskazują na skuteczność i dobrą tolerancję memantyny przez pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o nasileniu od łagodnego do ciężkiego. Potwierdzają to korzystne zmiany w ocenach zdolności poznawczych i komunikacyjnych, sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, zachowania oraz ogólnego stanu klinicznego pacjentów. Memantyna jest skuteczna i dobrze tolerowana, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE). Zdecydowana większość odnotowanych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu [101], [102], [103], [114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [109]-[110], [111], [112]-[113]. W ocenie części lekarzy uczestniczących w badaniu [141] stosowanie memantyny i/lub inhibitorów ChE stabilizuje zdolności poznawcze i sprawność pacjentów oraz zmniejsza ryzyko pojawienia się problematycznych zachowań u pacjentów, jak również zmniejsza obciążenie opiekunów i poprawia ich jakość życia, również u pacjentów z zaawansowaną chorobą Alzheimera.

Opisy przypadków [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152] potwierdzają skuteczność terapii memantyną w chorobie Alzheimera, ale również zwracają uwagę, że nie każdy pacjent dobrze toleruje leczenie. Odnotowane zostały przypadki interakcji między lekami. Zatem, wskazana jest ostrożność i indywidualna ocena efektywności terapii u każdego pacjenta.

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie memantyny w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami ChE, daje korzystne długoterminowe efekty leczenia choroby Alzheimera o nasileniu od łagodnego do ciężkiego, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa chlorowodoru memantyny w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Memabix® [162]

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych produktem Memabix® (1 784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1 595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych nie różnił się znacząco w obu porównywanych grupach. Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych produktu Memabix® oraz od momentu wprowadzenia do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 73. Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu chlorowodorku memantyny [162].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie
	Niezbyt często	Omamy ¹
	Częstość nieznana	Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Często	Zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/ zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

¹ Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera. ² Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów leczonych memantyną raportowano takie przypadki.

Raport FDA

Po wprowadzeniu memantyny do obrotu, w ramach działań niepożądanych odnotowano zaburzenia krwi i układu limfatycznego, takie jak: agranulocytoza, pancytopenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa – raport z października 2013 roku [163].

URPL, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu chlorowodorku memantyny.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Badania kliniczne oceniające profil bezpieczeństwa

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 2 badania: przekrojowe [164] i retrospektywne [165].

Tabela 74. Profil bezpieczeństwa chlorowodoru memantyny stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[164] Garcia-Alberca i wsp. 2013	<p>Do badania włączono 125 pacjentów (populacja ITT) ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, leczonych memantyną (n=29) w dawce 20 mg/dobę, inhibitorami ChE: donepezylem (n=21) w dawce 10 mg/dobę, rywastygminą (n=14) w dawce 6-12 mg/dobę, galantaminą (n=24) w dawce 16-24 mg/dobę lub nieleczeni przeciw demencji (n=37), badanie trwało 4 tygodnie. Nikt nie zrezygnował z udziału w badaniu. Leki przeciw demencji stosowało 88 (70,04%) pacjentów.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Zaburzenia snu były istotnie statystycznie związane z czasem trwania choroby (p=0,02) i cięższym nasileniem choroby (p=0,05). Zaburzenia snu były istotnie statystycznie związane z oceną w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) oceniającej stan umysłowy (p<0,01) i B-ADL (ang. <i>Bayer Activities of Daily Living scale</i>) oceniającej sprawność w wykonywaniu codziennych czynności (p<0,01) i w testach: RAVLT (p<0,05), TMT-B (p<0,05), SFT (p<0,05), PhFT (p<0,05) oceniających zdolności poznawcze oraz z nasileniem depresji (p=0,05), zaburzeniami motorycznymi (p=0,01), odhamowaniem (p=0,02) mierzonymi z zastosowaniem skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) oceniającej objawy neuropsychiczne.</p> <p>Nie odnotowano istotnych statystycznie korelacji między zaburzeniami snu i wiekiem (p=0,63), płcią (p=0,82), czasem trwania edukacji (p=0,24), stosowaniem leków psychoaktywnych (p=0,88), stosowaniem leków przeciw demencji (p=0,34), zaburzeniami psychicznymi (p=0,55), wynikami w teście TMT-A (p=0,23) oraz z poszczególnymi objawami neuropsychicznymi mierzonymi w skali NPI: apatią (p=0,52), drażliwością (p=0,29), pobudzeniem (p=0,37), lękiem (p=0,59), urojeniami (p=0,52), zaburzeniami apetytu (p=0,63), omamami (p=0,62), euforią (p=0,42). Istotnie statystycznie różnice odnotowano również uwzględniając poszczególne leki przeciw demencji: galantamina istotnie statystycznie (p<0,01) rzadziej wywoływała zaburzenia snu w porównaniu do donepezylu (p<0,05), rywastygminy (p=0,01) i memantyny (p<0,001), ale częściej w porównaniu do pacjentów niestosujących leków przeciw demencji (p<0,001). Donepezyl najczęściej wywoływał zaburzenia snu (p<0,05), podczas gdy memantyna i rywastygmina zaburzały sen podobnie często (p>0,05) jak brak leczenia przeciw demencji.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wykazały, że zaburzenia snu występujące u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu były istotnie statystycznie (p<0,05) związane z depresją, odhamowaniem i zaburzeniami motorycznymi. Zaburzenia snu najrzadziej wywoływała galantamina, a najczęściej donepezyl. Memantyna i rywastygmina zaburzały sen podobnie często jak brak leczenia przeciw demencji.</p>
[165] Babai i wsp. 2010 (opis na podstawie abstraktu)	<p>W publikacji przedstawiono dane pochodzące z Francuskiej Bazy Danych Monitorującej Bezpieczeństwo Stosowania Leków (ang. <i>French Pharmacovigilance Database</i>) z okresu 6 lat, a dotyczących częstości występowania działań niepożądanych podczas leczenia memantyną i donepezylem pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia memantyną były: bradykardia 7%, osłabienie 6%, konwulsje 3%, a podczas leczenia donepezylem: bradykardia 10%, osłabienie 5%, konwulsje 4%. Działania niepożądane częściej występowały u starszych pacjentów.</p>
WNIOSKI	<p>Profil bezpieczeństwa memantyny i donepezylu jest uznawany za dobry, należy jednak zachować ostrożność w ich stosowaniu, zwracając uwagę na ryzyko wystąpienia u pacjentów bradykardii i napadów padaczkowych.</p>

Opracowania wtórne

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 1 artykuł przeglądowy [166].

Mimica i Presecki 2009 [166]

Wyniki przeglądu przedstawiają najczęstsze działania niepożądane notowane w trakcie leczenia z zastosowaniem memantyny i inhibitorów ChE (donepezyl, rywastygmina, galantamina, takryna):

- **memantyna:** zawroty głowy, ból głowy, zaparcia, rzadko występują napady padaczkowe, przyrost masy ciała, sedacja i/lub dezorientacja,
- **donepezyl:** nudności, biegunka, bezsenność, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, jadłowstręt, zawroty głowy, ból podbrzusza, miastenia, nieżyt nosa, utrata masy ciała, lęk, omdlenia,
- **rywastygmina:** nudności, wymioty, jadłowstręt, zawroty głowy, ból podbrzusza, biegunka, apatia, zmęczenie, osłabienie, ból głowy, pocenie, utrata masy ciała, senność, omdlenia oraz rzadkie przypadki nasilonych wymiotów związanych z ryzykiem uszkodzenia przełyku,
- galantamina: nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt, utrata masy ciała, ból podbrzusza, zawroty głowy, drżenie, omdlenia,
- takryna: nudności, wymioty, biegunka, ból mięśni, jadłowstręt, zawroty głowy, dezorientacja, bezsenność, agranulocytoza, odwracalna hepatotoksyczność przejawiająca się podwyższonym stężeniem transaminaz.

Podsumowując, memantyna oraz poszczególne inhibitory ChE są dobrze tolerowane, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, wywołując zwykle łagodne lub umiarkowane działania niepożądane, które zwykle mijają z czasem i pojawiają się na początku leczenia lub gdy dawka leku jest zwiększana. Jedynym wyjątkiem jest takryna, która została wycofana z leczenia ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych produktem Memabix® lub przyjmujących placebo ryzyko występowania działań niepożądanych było porównywalne. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej produktem Memabix® w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były: zawroty głowy, ból głowy, zaparcia, senność i nadciśnienie tętnicze. Raportowane działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego i mijały z czasem, a pojawiały się na początku leczenia lub gdy dawka leku była zwiększana [162], [166].

Po wprowadzeniu memantyny do obrotu, w ramach działań niepożądanych odnotowano zaburzenia krwi i układu limfatycznego, takie jak: agranulocytoza, pancytopenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa [163] oraz przypadki depresji, myśli samobójczych i samobójstw [162]. W ramach

analizy danych Francuskiej Bazy Danych Monitorującej Bezpieczeństwo Stosowania Leków (ang. *French Pharmacovigilance Database*) z okresu 6 lat odnotowano przypadki występowania u pacjentów bradykardii i napadów padaczkowych [165].

Podsumowując, memantyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów z chorobą Alzheimera, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, wywołując zwykle łagodne lub umiarkowane działania niepożądane, które zwykle mijają z czasem i pojawiają się na początku leczenia lub gdy dawka leku jest zwiększana.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 88 opracowań (badań) wtórnych [167]-[261] (opisanych w 95 referencjach) dotyczących zastosowania memantyny (chlorowodoru memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Odnaleziono:

- 12 raportów HTA (opisanych w 14 referencjach) [167]-[180],
- 37 przeglądów systematycznych (opisanych w 38 referencjach) [181]-[218],
- 16 przeglądów systematycznych z meta-analizą [219]-[234],
- 10 meta-analiz (opisanych w 14 referencjach) [235]-[248],
- 13 analiz zbiorczych [249]-[261].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [167]-[261], które dotyczyły zastosowania memantyny (chlorowodoru memantyny) w porównaniu do donepezylu (chlorowodoru donepezylu), rywastygminy, placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych wskazują na istotną statystycznie i klinicznie większą skuteczność memantyny w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera, zarówno w monoterapii [170]-[176], [180], [181], [183], [185]-[193], [195]-[199], [201]-[202], [203], [204], [206]-[209], [220]-[225], [227]-[229], [232], [233], [236], [237], [239]-[241], [249]-[260], [261], jak i terapii skojarzonej [170]-[176], [180], [181], [183], [185], [187], [189], [190], [192], [193], [195]- [199], [201]-[204], [206]-[209], [212]-[215], [220]-[222], [227], [228], [230], [232], [233], [236], [237], [240], [241], [243]-[250], [251], [253]-[259], [261].

Autorzy opracowań (badań) wtórnych wskazują, że memantyna jest skuteczna we wszystkich stadiach nasilenia choroby Alzheimera [198], [236], [237], [255], [258]. Wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania memantyny i/lub inhibitorów ChE wykazały poprawę w zakresie funkcji poznawczych, zachowania, sprawności i jakości życia pacjentów [198], [236], [237], [255], [258], a co za tym idzie przyczyniły się do zmniejszenia obciążenia opiekunów chorych [198]. Ponadto, w ramach analizy danych z zakresu codziennej praktyki również zaobserwowano poprawę zdolności poznawczych u pacjentów leczonych memantyną [238].

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych wskazują, że terapia skojarzona z zastosowaniem memantyny i inhibitora ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE wyraźnie spowalniała postęp choroby, stabilizowała stan pacjentów i opóźniła przyjęcie do ośrodka opieki. Większe efekty obserwowano zwłaszcza wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [212], [214], [231]. Natomiast, brak jest dotychczas badań porównujących memantynę w terapii skojarzonej z memantyną w monoterapii [215].

Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają również, że brak jest badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania memantyny z innymi dostępnymi lekami w tym wskazaniu [169]. Niewątpliwie utrudnia to wyciągnięcie ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności istniejących opcji terapeutycznych. Analiza uzyskanych wyników zidentyfikowanych badań nie wykazała wystarczających dowodów potwierdzających przewagę kliniczną któregośkolwiek leku nad pozostałymi analizowanymi preparatami wg Bond i wsp. 2012 [172]. Podczas gdy Chen i wsp. 2012 [235] wykazali, że istotną statystycznie przewagę zastosowania memantyny względem donepezylu, a Lockhart i wsp. 2011 [229] wykazali przewagę donepezylu nad memantyną, choć wyniki nie były istotne statystycznie.

Podkreślić również należy, brak danych wskazujących na długoterminowe korzyści wynikające z zastosowania monoterapii czy terapii skojarzonej (memantyna + inhibitor ChE) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [169]-[170], [230].

W zakresie profilu bezpieczeństwa Autorzy opracowań (badań) wtórnych wskazują, że memantyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów w analizowanym wskazaniu, zarówno w monoterapii [170], [172]-[175], [177]-[178], [180], [184]-[186], [188]-[190], [192], [193], [195]-[199], [201]- [204], [208], [209], [211], [220]-[222], [224], [226], [228], [232], [233], [236], [241], [242], [252], [261], jak i terapii skojarzonej [170], [172]- [175], [180], [184], [185], [189], [190], [192], [193], [195]-[199], [201]-[202], [203], [204], [208], [209], [211], [213], [220]-[222], [226], [228], [232], [233], [236], [241], [243], [247], [261]. Ponadto, interakcje między lekami, przeciwwskazania i ostrzeżenia znacznie częściej występują w przypadku inhibitorów cholinesterazy w porównaniu z zastosowaniem memantyny [184].

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują na istotną statystycznie i klinicznie większą skuteczność memantyny w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu od łagodnego do ciężkiego, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Ponadto, terapia skojarzona memantyny z inhibitorem ChE jest skuteczniejsza od terapii inhibitorem ChE. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wykazano, że memantyna jest dobrze tolerowana przez chorych.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) chlorowodoru memantyny (produkt leczniczy Memabix[®], tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w porównaniu do wybranych komparatorów – chlorowodoru donepezylu, rywastygminy i placebo/braku leczenia/leczenia objawowego w terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z (inhibitorem cholinesterazy). Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w ramach wykazu leków refundowanych w analizowanym wskazaniu.

Otępienie definiowane jest jako deficyt czynności poznawczych w zakresie złożonej uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia się i pamięci, języka, praktyki wzrokowo-przestrzennej i związanej z postrzeganiem lub rozumieniem norm społecznych [474]. Najczęstszą postacią otępienia jest choroba Alzheimera, która stanowi od 45% do 70% wszystkich przypadków [474], [475]. U podłoża choroby leży zanik neuronów oraz odkładanie się w mózgu patologicznych złogów białkowych [476]. Choroba Alzheimera ma przebieg postępujący i trwa od 8 do 20 lat [474] (średni czas przeżycia wynosi 7,1 lat [475]) i prowadzi ostatecznie do zgonu [478]. Obecnie na świecie żyje około 35

milionów osób dotkniętych tą chorobą, a szacuje się, że ich liczba podwoi się do 2030 roku, a do 2050 roku wzrośnie ponad trzykrotnie, osiągając liczbę 115 milionów osób [479]. Łączna liczba przypadków demencji odnotowywana każdego roku na całym świecie wynosi 7,7 miliona [480]. W Polsce różne postaci otępienia dotyczą około 0,5 miliona osób [474], a około połowę z nich (200-250 tysięcy) stanowią chorzy na chorobę Alzheimera [477].

Podstawowym celem leczenia w chorobie Alzheimera jest maksymalizacja zdolności pacjenta do funkcjonowania w życiu codziennym, utrzymanie jakości życia, spowolnienie progresji objawów oraz leczenie depresji i zachowań agresywnych [475]. Obecnie leczenie choroby Alzheimera opiera się na stosowaniu inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, rywastygmina, galantamina) w leczeniu choroby o lekkim lub umiarkowanym nasileniu oraz memantyny w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [474]. Memantyna jest antagonistą receptora kwasu N-metylo D-asparginowego (NMDA) [162], jej działanie polega na blokowaniu efektów patologicznie zwiększonego stężenia glutaminianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów [481]. Nadmierna stymulacja glutaminianergicznych receptorów NMDA jest przyczyną śmierci neuronów w mechanizmie ekscytotoksyczności (toksyczności z nadmiernego pobudzenia), co prowadzi do narastania zmian zwyrodnieniowych w OUN [476].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) [482], [483], Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne (ang. *British Association for Psychopharmacology*) [484], Brytyjskie Towarzystwo Chorych na Alzheimera (ang. *Alzheimer's Society*) [485], Szkołą Międzyuczelnianą Sieć Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) [486], Agencję Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*) [487], Kanadyjską organizację wydającą wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Alberta Health Services*) [488], Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych (ang. *Royal Australian College of General Practitioners*) [489], Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*) [490], Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies*) [491], Europejską organizację zajmującą się tematyką Alzheimera (ang. *Alzheimer Europe*) [491], Międzynarodową organizację ds. choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's Disease International*) [493] Stowarzyszenie chorych na Alzheimera (ang. *Alzheimer's Association*) [494], hiszpańską Grupę Rozwoju Wytycznych Praktyki Klinicznej (ang. *Clinical Practice Guideline Development Group*) [495], Amerykańską Akademię Lekarzy Rodzinnych (ang. *American Academy of Family Physicians; AAFP*) [499], Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (ang. *American Psychiatric Association; APA*) [496], Światową Federację Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry; WFSBP*) [498], w ramach kanadyjskiej konferencji dotyczącej diagnozowania i leczenia demencji [497] zalecają stosowanie chlorowodoru memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Na chwilę obecną (stan na: lipiec 2014 roku) nie zidentyfikowano polskich wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu, które zalecałyby stosowanie tego leku.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których analizowano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) memantyny (chlorowodorek memantyny) stosowanej w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wynika to z faktu, że memantyna w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest nowym na rynku produktem leczniczym. Natomiast, zidentyfikowano badania kliniczne z zastosowaniem memantyny w analizowanym wskazaniu w postaci tabletek powlekanych. Z tego powodu w niniejszym opracowaniu uwzględniono randomizowane badanie kliniczne, które wykazało biorównoważność memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej oraz tabletek powlekanych w populacji zdrowych ochotników [96].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z: 22 randomizowanych badań klinicznych [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], [11]-[12], [13]-[14], [15], [16], [17], [18], [56], [57], [73], [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]. W analizie uwzględniono również inne publikacje: badania o niższej wiarygodności [97]-[152], publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [162]-[166], opracowania (badania) wtórne [167]-[261] oraz badania nieopublikowane [153]-[161]. W ramach niniejszego opracowania omówiono zastosowanie memantyny w monoterapii, a następnie w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE).

W ramach przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 7 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących memantynę z placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] oraz w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [15]. Odszukano jedno randomizowane badanie kliniczne [73] bezpośrednio porównujące memantynę z donepezylem i rywastygminą, jednak dotyczyło ono jedynie oceny wpływu leczenia na objawy behawioralne oraz psychologiczne u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Z tego względu wyniki porównania bezpośredniego uzupełniono o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego poprzez wspólny komparator, dotyczącego oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i stan kliniczny chorych. Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące donepezyl z placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, które włączono do porównania pośredniego z memantyną [16], [17], [18] oraz 2 randomizowane badania kliniczne

bezpośrednio porównujące rywastygminę z placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [56], [57], które włączono do porównania pośredniego z memantyną. Badania kliniczne uwzględnione w porównaniu pośrednim (donepezyl vs placebo/ rywastygmina vs placebo) cechowała duża homogenność metodyki, populacji, schematu leczenia, okresu leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych w porównaniu do 2 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących memantynę z placebo w analizowanej populacji i wskazaniu [11]-[12], [13]-[14]. W analizie uwzględniono również badania kliniczne, w których memantynę stosowano w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE) w analizowanym wskazaniu. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące memantynę z placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74]-[79] oraz o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [80]-[81], otrzymujących równocześnie donepezyl w stałej dawce. Odnaleziono również 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących memantynę z placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [82], [83]-[84], [85]-[86] oraz o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] otrzymujących równocześnie inhibitor ChE (donepezyl, rywastygminę lub galantaminę) w stałej dawce. Wszystkie opisane powyżej badania były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority* (względem placebo), brak danych jakiego typu (*superiority* czy *non-inferiority*) było badanie [73]. W skali *Jadad* badania oceniono na 5 punktów [90]-[91], 4 punkty [13]-[14], [17], [57], [83]-[84], [85]-[86], 3 punkty [1]-[5], [8]-[9], [10], [11]-[12], [15], [16], [18], [74]-[79], [80]-[81], [87], [88]-[89] lub 2 punkty [6]-[7], [56], [73], [82], [92]-[95]. Natomiast, w skali GRADE metodykę badań [1]-[5], [6]-[7], [10], [11]-[12], [13]-[14], [56], [57], [74]-[79], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] oceniono wysoko, a metodykę badań [8]-[9], [15], [73], [80]-[81], [82] oceniono jako średnią.

W badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie uczestniczyli pacjenci w wieku co najmniej 40 lat, ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], [82], [83]-[84], [85]-[86] oraz o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [15], [73], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] leczeni w ramach monoterapii [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], [11]-[12], [13]-[14], [15], [56], [57], [73] lub terapii skojarzonej z inhibitorem ChE [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]. Zatem można uznać, że **populacja pacjentów oceniana w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie odpowiada populacji, która może odnieść największe korzyści ze stosowania memantyny w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko**. Podobne populacje uczestniczyły w badaniach z zastosowaniem donepezylu [16], [17], [18] lub rywastygminy [56], [57], zatem ich reprezentatywność należy ocenić również umiarkowanie wysoko.

Zastosowana w uwzględnionych badaniach dawka memantyny wynosiła 20 mg/dobę [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10], [11]-[12], [13]-[14], [15], [73], [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95]. Natomiast, w ramach terapii skojarzonej donepezyl był stosowany w zakresie 5-10 mg/dobę w badaniach [74]-[79], [87] lub w średniej dawce 8-9 mg/dobę w badaniu [88]-[89], z kolei rywastygmina była stosowana w zakresie 6-12 mg/dobę w badaniu [87] lub w średniej dawce 8-9 mg/dobę w badaniu [88]-[89], a galantamina była stosowana w średniej dawce 20-22 mg/dobę w badaniu [88]-[89]. W badaniu [73] stosowano w monoterapii donepezyl w dawce 10 mg/dobę, a rywastygminę w dawce 12 mg/dobę. W badaniach [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [90]-[91], [92]-[95] brak danych dotyczących dawkowania inhibitorów ChE. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowodrek memantyny) [162] oraz w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających chlorowodrek donepezylu [421]-[445], rywastygminę [446]-[472] lub galantaminę [473]. Zatem, **reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków oraz możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów.** W badaniach włączonych do porównania pośredniego donepezyl był stosowany w dawce 5 mg/dobę [18], 10 mg/dobę [17] lub 5 i 10 mg/dobę [16], natomiast rywastygmina w zakresie dawek 2-12 mg/dobę, średnia dawka wyniosła około 9 mg/dobę [56], [57]. Zatem, reprezentatywność komparatorów również była wysoka.

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w niniejszej analizie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W niniejszym opracowaniu **analizowano kliniczne punkty końcowe oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), umożliwiające ocenę wpływu leczenia na: zdolności poznawcze pacjentów, ich zachowanie, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności, ogólny stan kliniczny, zmiany w mózgu oraz jakość życia pacjentów i ich opiekunów, z zastosowaniem powszechnie używanych skal i kwestionariuszy, takich jak: skala ADAS-cog, SIB, NPI, ADCS-ADL, CIBIC-Plus, CGI. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz ryzyko występowania: działań niepożądanych (ogółem), ciężkich, poważnych, związanych z leczeniem oraz poszczególnych rodzajów działań niepożądanych i zgonów.

Memantyna zarejestrowana jest do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [162], natomiast wybrane komparatory – donepezyl i rywastygmina zalecane są do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [421]-[445],

[446]-[472]. Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez [482], [483], [484], [485], [486], [487], [488], [489], [490], [491], [491], [493], [494], [495], [496], [497], [498], [499] również zalecają stosowanie chlorowodorku memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, podczas gdy donepezyl i rywastygmina zalecane są do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ze względu na występujące różnice w zarejestrowanych wskazaniach między interwencją wnioskowaną, a komparatorami, dokonano oddzielnego wyboru komparatora dla nasilenia umiarkowanego oraz ciężkiego choroby: donepezyl, rywastygmina - umiarkowane nasilenie choroby Alzheimera, placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe - umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby Alzheimera.

Analiza efektywności klinicznej memantyny w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objęła cztery randomizowane badania [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10]. W przypadku badań [6]-[7], [8]-[9], [10] przeprowadzona została meta-analiza danych, ze względu na ich dużą homogenność, natomiast badania [1]-[5] nie włączono do meta-analazy z powodu dłuższego okresu leczenia i obserwacji. Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawia** wyniki pacjentów uzyskane w skalach: CIBIC-Plus (ocena zdolności pacjentów do pojmowania; meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy LOCF [6] i [10]), ADCS-ADL₁₉ (ocena sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności; meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy LOCF [6] i [10]) i SIB (ocena nasilenia zaburzeń poznawczych; meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy OC [6], [8] i [10]) w okresie obserwacji 24-28 tygodni oraz SMMSE (ocena stanu umysłowego) i BADLS (ocena funkcjonowania w życiu codziennym) [2] w okresie obserwacji 52 tygodni. Natomiast, memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na wyniki pacjentów uzyskane w skalach: SIB (meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy LOCF [6] i [10]), CIBIC-Plus i ADCS-ADL₁₉ (meta-analiza wyników uzyskanych w ramach analizy OC [6] i [10]) w okresie obserwacji 24-28 tygodni. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu i ryzyko wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych (meta-analiza [6] i [10]) w okresie obserwacji 24-28 tygodni oraz ryzyko zgonu [1], [2] w okresie obserwacji 52 tygodni. W badaniu [8]-[9] nie analizowano profilu bezpieczeństwa. **Podsumowując, memantyna okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza od placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz równie dobrze tolerowana.**

Analizę efektywności klinicznej memantyny w porównaniu do placebo przeprowadzono również w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Analiza objęła

trzy randomizowane badania [11]-[12], [13]-[14], [15], w przypadku badań [11]-[12], [13]-[14] przeprowadzono meta-analizę danych, ze względu na ich dużą homogenność, natomiast badania [15] nie włączono do meta-analizy z powodu dłuższego okresu leczenia i obserwacji. Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawiła** wyniki pacjentów uzyskane w skalach: ADAS-cog (ocena zdolności poznawczych) i CIBIC-Plus w ramach analizy LOCF [11] oraz CIBIC-Plus w ramach analizy OC [11] w okresie obserwacji 24 tygodni. Natomiast, analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian w wynikach pacjentów z porównywanych grup (memantyna vs placebo) uzyskanych w skalach: ADAS-cog w ramach analizy OC [11], [13] i CIBIC-Plus w ramach analizy OC [13] w okresie obserwacji 24 tygodni. Nie odnotowano również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w objętości mózgu i hipokampa [15] w okresie obserwacji 52 tygodni. Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że **memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększała** ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (meta-analiza [11], [13]) w okresie obserwacji 24 tygodni, ale nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko: zgonu, ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych (meta-analiza [11], [13]) w okresie obserwacji 24 tygodni. W badaniu [15] nie analizowano profilu bezpieczeństwa. **Zatem, memantyna była istotnie statystycznie skuteczniejsza od placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, ale nieco gorzej tolerowana.**

Wyniki i wnioski zawarte w niniejszej analizie potwierdzają wyniki i wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych, w których również wskazywano na większą skuteczność memantyny w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu w zakresie poprawy zdolności poznawczych, zachowania, sprawności i ogólnego stanu klinicznego pacjentów z chorobą Alzheimera [170]-[176], [180], [181], [183], [185]-[193], [195]-[199], [201]-[202], [203], [204], [206]-[209], [220]-[225], [227]-[229], [232], [233], [236], [237], [239]-[241], [249]-[260], [261].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których bezpośrednio porównano memantynę z donepezylem lub rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wynika to z faktu, że memantyna i donepezyl/ rywastygmina są zarejestrowane i zalecane do stosowania w odmiennych populacjach: memantyna u pacjentów z nasileniem choroby od umiarkowanego do ciężkiego [162], a donepezyl i rywastygmina – od łagodnego do umiarkowanego [421]-[445], [446]-[472], [482], [483], [484], [485], [486], [487], [488], [489], [490], [491], [491], [493], [494], [495], [496], [497], [498], [499]. W związku z powyższym podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między memantyną i

donepezylem oraz rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odszukano jedno randomizowane badanie kliniczne [73], w którym bezpośrednio porównano memantynę z donepezylem oraz z rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona analiza wykazała, że **memantyna była równie skuteczna** ($p > 0,05$) **co donepezyl** (w dawce 10 mg/dobę) **oraz rywastygmina** (w dawce 12 mg/dobę) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (poprawy) w skali NPI oraz BEHAVE-AD (ocena objawów behawioralnych), jak również w wynikach uzyskanych przez pacjentów z zastosowaniem skal NPI i BEHAVE-AD w ramach analizy LOCF w okresie 12 miesięcy obserwacji.

Memantyna okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej skuteczna od donepezylu** w odniesieniu do redukcji wyników uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: urojenia, pobudzenie/ agresja oraz skali BEHAVE-AD w zakresie domen: poglądy urojeniowe i paranoidalne, omamy, agresja, natomiast **memantyna była istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniej skuteczna** w odniesieniu do redukcji wyników uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: depresja/ dysforia, apatia, drażliwość/ chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego. **W porównaniu do rywastygminy memantyna była istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **bardziej skuteczna** w zakresie redukcji wyników uzyskanych z zastosowaniem skali NPI odnośnie do domen: urojenia, depresja/ dysforia, apatia, odhamowanie oraz skali BEHAVE-AD odnośnie do domen: poglądy urojeniowe i paranoidalne, jak również **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniej skuteczna** w redukcji wyników uzyskanych z zastosowaniem skali NPI w zakresie domen: depresja/ dysforia, apatia, drażliwość/ chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego. W zakresie profilu bezpieczeństwa **memantyna była również dobrze tolerowana** ($p > 0,05$) **co donepezyl i rywastygmina**.

Porównanie pośrednie między memantyną i donepezylem (poprzez wspólny komparator - placebo) ostatecznie okazało się możliwe między badaniami [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18] w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, ze względu na dużą homogenność badań. Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna w pośrednim porównaniu do donepezylu** (w dawce 5 lub 10 mg/dobę) **była równie skuteczna** ($p > 0,05$) w odniesieniu do wyników uzyskanych przez pacjentów w skalach ADAS-cog i CIBIC-Plus w ramach analizy LOCF [11], [16] w okresie obserwacji 24 tygodni. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa memantyna w porównaniu pośrednim do donepezylu (w dawce 5 lub 10 mg/dobę) nie wpływała istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonu, ciężkich działań niepożądanych [11], [13] vs [16], [17]. Natomiast, **memantyna istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększała** ryzyko wystąpienia działań

niepożądanych (ogółem) w porównaniu do donepezylu w dawce 5 mg/dobę [11], [13] vs [18], ale nie w porównaniu do donepezylu w dawce 10 mg/dobę ($p>0,05$) [11], [13] vs [17] w okresie obserwacji 24 tygodni. **Podsumowując, memantyna okazała się porównywalnie skuteczna co donepezyl w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, ale nieco gorzej tolerowana.**

W przypadku porównania pośredniego między memantyną i rywastygminą (poprzez wspólny komparator - placebo) ostatecznie uwzględniono badania [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57] przeprowadzone w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Analiza głównych punktów końcowych w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57] wykazała, że **memantyna w pośrednim porównaniu do rywastygminy** (poprzez wspólny komparator – placebo) **była podobnie skuteczna** ($p>0,05$), co widać na podstawie wyników pacjentów uzyskanych w skalach: ADAS-cog w ramach analizy LOCF [11] vs [56], [57] i CIBIC-Plus w ramach analizy LOCF [11] vs [57] oraz ADAS-cog w ramach analizy OC [11] vs [57] i CIBIC-Plus w ramach analizy OC [11] vs [57] w okresie obserwacji 24 tygodni. Profil bezpieczeństwa porównywanych pośrednio opcji terapeutycznych (memantyna vs rywastygmina) był porównywalny ($p>0,05$) w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu oraz ryzyka wystąpienia zgonu i ciężkich działań niepożądanych [11], [13] vs [56], [57] w okresie obserwacji 24 tygodni. Natomiast, **memantyna w porównaniu pośrednim do rywastygminy istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **zwiększała** ryzyko działań niepożądanych [11], [13] vs [56], [57] w okresie obserwacji 24 tygodni. **Podsumowując, memantyna okazała się porównywalnie skuteczna co rywastygmina w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, ale nieco gorzej tolerowana.**

Wyniki badania o niższej wiarygodności [100] również wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania memantyny względem donepezylu w terapii pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Natomiast, wyniki innego badania o niższej wiarygodności, w ramach którego porównywano memantynę oraz inhibitory ChE, wykazały największą efektywność donepezylu, nieco gorsze oceny otrzymała memantyna, a najgorzej oceniono rywastygminę w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera (głównie z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem) [104].

Wyniki i wnioski zawarte w niniejszej analizie potwierdzają wyniki i wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych, w których również wskazywano na brak badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania memantyny z innymi dostępnymi lekami w analizowanym wskazaniu [169]-[170]. Dodatkowo, w poszczególnych opracowaniach wtórnych można znaleźć zróżnicowane wnioski dotyczące skuteczności poszczególnych preparatów. Jedna z analiz nie wykazała

wystarczających dowodów potwierdzających przewagę kliniczną któregośkolwiek leku nad pozostałymi analizowanymi preparatami [172]. Inna analiza wykazała istotną statystycznie przewagę zastosowania memantyny względem donepezylu [235], a jeszcze inna wykazała przewagę donepezylu nad memantyną, choć wyniki nie były istotne statystycznie [229]. Utrudnia to wyciągnięcie ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności poszczególnych opcji terapeutycznych, tym bardziej, że są one zarejestrowane i zalecane do stosowania w nieco odmiennych populacjach pacjentów [162], [421]-[445], [446]-[472], [482], [483], [484], [485], [486], [487], [488], [489], [490], [491], [491], [493] [494], [495], [496], [497], [498], [499]. Konieczne są zatem badania bezpośrednio porównujące poszczególne preparaty, których jak dotąd brak.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono również 9 randomizowanych badań klinicznych [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95], w których memantynę bezpośrednio porównywano z placebo, przy czym pacjenci równocześnie otrzymywali stałą dawkę inhibitora ChE. Zatem, w ramach tych badań analizowano efektywność memantyny w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE. Warto zauważyć, że w badaniach [74]-[79], [80]-[81], [82], [87], [92]-[95] wszyscy pacjenci leczeni byli w ramach terapii skojarzonej, w badaniu [83]-[84] jedynie niewielki odsetek (3-5%) pacjentów nie stosowało inhibitorów ChE, a w pozostałych badaniach [85]-[86], [88]-[89], [90]-[91] część pacjentów była leczona w ramach terapii skojarzonej, a część stosowała memantynę lub placebo w monoterapii.

Zidentyfikowano dwa randomizowane badania [74]-[79], [80]-[81] bezpośrednio porównujące memantynę z placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74]-[79] oraz o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [80]-[81] otrzymujących równocześnie stałą dawkę donepezylu. Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych wykazała, że **memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo** (w ramach terapii skojarzonej z donepezylem) **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **poprawiła** wyniki pacjentów uzyskane w skalach: SIB i ADCS-ADL₁₉ w ramach analiz LOCF i OC [74] (według obliczeń autorów analizy w oparciu o dane dla analizy LOCF pacjenci z porównywanych grup uzyskali podobny wynik w skali ADCS-ADL₁₉) w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu [74]-[79]. Natomiast w badaniu [80]-[81] nie wykazano istotnego statystycznie ($p > 0,05$) wpływu memantyny w porównaniu do placebo na wyniki w skali ADAS-cog i stosunek N-acetylo-asparagianu (NAA) do kreatyny w okresie obserwacji 54 tygodni. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (memantyna vs placebo) w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu oraz wystąpienia działań niepożądanych [74] w okresie obserwacji 24 tygodni. W badaniu [80]-[81] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniach klinicznych [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95], w których memantynę bezpośrednio porównywano z placebo, pacjenci równocześnie otrzymywali stałą dawkę inhibitora ChE (donepezylu, rywastygminy lub galantaminy). W badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86] uwzględniono populację pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, natomiast w badaniach [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Analiza wykazała, że jedynie w badaniu [82] **memantyna doprowadziła do istotnego statystycznie** ($p < 0,05$) **wzrostu** aktywności w sieci standardowej aktywności mózgu (DMN) w przedlinku (ang. *precuneus*) względem wartości wstępnych, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie odnotowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic względem wartości wstępnych w okresie obserwacji 6 miesięcy. Przeprowadzona analiza głównych punktów końcowych w pozostałych badaniach [83]-[84], [85]-[86] wykazała, że memantyna w bezpośrednim porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE) jest porównywalna ($p > 0,05$) w zakresie oceny uzyskanej przez pacjentów z zastosowaniem skal NPI i SIB w ramach analizy LOCF [83] w okresie obserwacji 24 tygodni oraz CMAI (ocena pobudzenia) w ramach analizy LOCF [85] w okresie obserwacji 12 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Podobne wyniki uzyskano w ramach analizy głównych punktów końcowych w badaniach [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Analiza wykazała brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (memantyna vs placebo) w zakresie oceny pacjentów z zastosowaniem skal ADAS-cog i CIBIC-Plus w ramach analizy LOCF i OC [87] w okresie obserwacji 24 tygodni oraz FLCI (ocena zdolności komunikacyjnych) w ramach analizy LOCF [90] w okresie obserwacji 12 tygodni, jak również nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na tempo atrofii mózgu w ramach analizy OC [88]-[89] w okresie obserwacji 52 tygodni. Ponadto, wyniki badania [92]-[95] wykazały brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach uzyskanych z zastosowaniem skal: ADCS-ADL₂₃, MMSE, ADAS-cog, NPI, CAS (ocenia obciążenia opiekunów) w długim okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy (średnia: 2,27 lat). Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że memantyna jest równie dobrze tolerowana ($p > 0,05$) co placebo (w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE) w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych [83]-[84] w okresie obserwacji 24 tygodni oraz rezygnacji z udziału w badaniu i zgonu [85] w okresie obserwacji 12 tygodni w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Zastosowanie memantyny w porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE) w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu również nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych [87] w okresie obserwacji 24 tygodni, rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [88]-[89] w okresie obserwacji 52 tygodni,

rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych [90] w okresie obserwacji 12 tygodni, zgonu, ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych [92]-[95] w okresie obserwacji 48 miesięcy (średnia: 2,27 lat).

Wyniki i wnioski zawarte w niniejszej analizie potwierdzają wyniki i wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych, w których również wskazywano na istotną statystycznie i klinicznie większą skuteczność memantyny w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera stosowanej w ramach terapii skojarzonej [170]-[176], [180], [181], [183], [185], [187], [189], [190], [192], [193], [195]- [199], [201]-[204], [206]-[209], [212]-[215], [220]-[222], [227], [228], [230], [232], [233], [236], [237], [240], [241], [243]-[250], [251], [253]-[259], [261]. Autorzy opracowań (badań) wtórnych również wskazują, że terapia skojarzona z zastosowaniem memantyny i inhibitora ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE wyraźnie spowalniała postęp choroby, stabilizowała stan pacjentów i opóźniała przyjęcie do ośrodka opieki [212], [214], [231]. Natomiast, nie ma analogicznych badań z zastosowaniem memantyny, czyli porównujących efektywność kliniczną memantyny w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE względem memantyny w monoterapii [215].

Wyniki badań o niższej wiarygodności również wskazują na skuteczność i dobrą tolerancję memantyny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o nasileniu od łagodnego do ciężkiego w zakresie poprawy zdolności poznawczych i komunikacyjnych, sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, zachowania oraz ogólnego stanu klinicznego pacjentów. Memantyna okazała się skuteczna i dobrze tolerowana, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE) [101], [102], [103], [108], [109]-[110], [111], [112]-[113], [114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140]. Ponadto, w ramach badania [105], [107] wykazano istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą skuteczność memantyny w skojarzeniu z inhibitorami ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorami ChE w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, ponieważ pacjenci istotnie statystycznie później byli przyjmowani do ośrodków opieki. Leczenie nie miało jednak wpływu na czas wystąpienia zgonu. Podobne wyniki uzyskano w badaniu [108], w którym terapia skojarzona memantyny z inhibitorem ChE była istotnie statystycznie ($p<0,05$) skuteczniejsza w zakresie stabilizacji zdolności poznawczych oraz sprawności pacjentów w samodzielnym wykonywaniu codziennych czynności w porównaniu do monoterapii inhibitorami ChE lub leczeniem objawowym w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera. Warto podkreślić, że różnice w wynikach uzyskiwanych przez pacjentów leczonych w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do pozostałych grup powiększały się wraz z upływem czasu.

Dane pochodzące z badań obserwacyjnych [105]-[107], [108], [134]-[138], [139] wskazują również na powszechność stosowania terapii skojarzonej (memantyna + inhibitor ChE) w ramach praktyki

klinicznej, zwłaszcza w populacji pacjentów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu choroby Alzheimera. Wyniki badań [134]-[138], [139] pokazują, że leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera rozpoczynane jest z zastosowaniem inhibitorów ChE, a po wystąpieniu objawów progresji choroby rozpoczynane jest leczenie z zastosowaniem memantyny. Zwykle memantyna dodawana jest do aktualnie stosowanego przez pacjenta leczenia inhibitorem ChE w ramach terapii skojarzonej, a nie na zasadzie zastępowania jednego leku przez drugi.

Zidentyfikowane opisy przypadków [144]-[152] potwierdzają skuteczność terapii memantyną w chorobie Alzheimera, ale również zwracają uwagę, że nie każdy pacjent dobrze toleruje leczenie. Odnotowane zostały przypadki interakcji między lekami. Zatem, wskazana jest ostrożność i indywidualna ocena efektywności terapii u każdego pacjenta.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa memantyny, przeprowadzona w ramach niniejszej analizy, potwierdziła wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach [162]-[166]. Wykazała ona, że ryzyko występowania działań niepożądanych było porównywalne wśród pacjentów leczonych memantyną i w grupie chorych otrzymujących placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, częstszymi wśród pacjentów leczonych memantyną były: zawroty głowy, ból głowy, zaparcia, senność i nadciśnienie tętnicze. Raportowane działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego i mijały z czasem, a pojawiały się na początku leczenia lub gdy dawka leku była zwiększana [162]-[166]. Autorzy opracowań (badań) wtórnych również wskazują, że memantyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów w analizowanym wskazaniu, zarówno w monoterapii [170], [172]-[175], [180], [184]-[186], [188]-[190], [192], [193], [195]-[199], [201]-[204], [208], [209], [211], [220]-[222], [224], [226], [228], [232], [233], [236], [241], [242], [252], [261], jak i terapii skojarzonej [170], [172]-[175], [177]-[178], [180], [184], [185], [189], [190], [192], [193], [195]-[199], [201]-[202], [203], [204], [208], [209], [211], [213], [220]-[222], [226], [228], [232], [233], [236], [241], [243], [247], [261]. Ponadto, interakcje między lekami, przeciwwskazania i ostrzeżenia znacznie częściej występują w przypadku inhibitorów ChE w porównaniu z zastosowaniem memantyny [184].

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych (memantyna vs donepezyl/ rywastygmina) w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowano wprawdzie jedno randomizowane badanie [73], w którym bezpośrednio porównano memantynę z wybranymi komparatorami, jednak oceniano w nim wpływ leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa stosowanych leków, w badaniu brak danych dotyczących wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i ogólny stan kliniczny pacjentów. Z tego względu przeprowadzono dodatkowo porównanie poprzez wspólny komparator, które jednak

zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może się następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono, jako średnią.

Ograniczeniem analizy jest również brak wiarygodnych, długoterminowych badań, które potwierdziłyby skuteczność memantyny w długim okresie obserwacji. Kontynuacje badań RCT uwzględnionych w niniejszej analizie [11]-[12], [13]-[14], [83]-[84], wskazują na skuteczność memantyny w poprawie zdolności poznawczych, ogólnych i sprawnościowych pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w okresie około 1 roku [97], [99]. Jedynie badanie [92]-[95] prowadzono w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy (średnia: 2,27 lat). Memantyna była również dobrze tolerowana przez pacjentów w tym czasie, a większość odnotowanych działań niepożądanych było łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu i przejściowych [97], [98], [99]. Z kolei, wyniki innych badań o niższej wiarygodności [108], [134]-[138] potwierdzają korzystne długoterminowe efekty leczenia choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu z zastosowaniem inhibitorów ChE i/lub memantyny, ponieważ opóźniają one pogorszenie zdolności poznawczych oraz sprawności pacjentów i ich zgon. Wyniki badań [134]-[138], [139] potwierdziły również, że leki stosowane są zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, wedle których leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu rozpoczynane jest z zastosowaniem inhibitorów ChE, dopiero po pogorszeniu stanu chorych rozpoczynane jest leczenie z zastosowaniem memantyny (zwykle w skojarzeniu z inhibitorem ChE) u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Na zakończenie warto podkreślić, że aktualnie prowadzone są nadal badania kliniczne z zastosowaniem memantyny w analizowanym wskazaniu [153]-[161], które niewątpliwie dostarczą nowych danych dotyczących jej efektywności klinicznej.

Podsumowując, memantyna (chlorowodorek memantyny) jest istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsza od placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowodorkiem donepezylu). Wyniki uwzględnionych w niniejszej analizie badań klinicznych wykazały, że memantyna poprawiała zdolności poznawcze i komunikacyjne, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności oraz ogólny stan pacjentów. Natomiast, memantyna stosowana w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą, galantaminą) była porównywalnie skuteczna względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza bezpieczeństwa stosowania memantyny wykazała, że była ona również dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa był jedynie nieco gorszy od placebo. Ponadto, memantyna była

równie skuteczna w porównaniu do donepezylu oraz rywastygminy, ale nieco gorzej tolerowana, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zatem, korzyści wynikające ze stosowania memantyny w zakresie poprawy funkcjonowania chorych przeważają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które zwykle są łagodne lub umiarkowane w nasileniu i przemijające.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- nie odnaleziono badań klinicznych z zastosowaniem memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej,
- zaistniała konieczność oparcia niniejszej analizy na wynikach badania [96] wykazującego biorównoważność memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej oraz tabletek powlekanych i uwzględnienie badań klinicznych z zastosowaniem memantyny w postaci tabletek powlekanych,
- zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne [73] bezpośrednio porównujące memantynę z donepezylem oraz z rywastygminą, jednak dotyczyło ono oceny wpływu leczenia na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa stosowanych leków, w badaniu brak było oceny wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i ogólny stan kliniczny pacjentów, z tego względu dodatkowo przeprowadzono porównania pośrednie, które jednak zawsze są obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może się następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono, jako średnią,
- w ramach terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem cholinesterazy (ChE) stosowano: donepezyl, rywastygminę lub galantaminę, a inhibitory ChE mogą się różnić między sobą skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa, co mogło wpłynąć na wyniki uzyskiwane przez pacjentów leczonych poszczególnymi inhibitorami ChE,

- w badaniach uwzględniono populacje pacjentów o różnym nasileniu choroby Alzheimera, z tego względu do niniejszej analizy włączono również badania z populacją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, chociaż memantyna nie jest wskazana u pacjentów z łagodnym nasileniem,
- w zidentyfikowanych badaniach wyniki przedstawiano w postaci średniej arytmetycznej lub średniej najmniejszych kwadratów (LSM), co mogło wpłynąć na zagregowane dane,
- w uwzględnionych badaniach wyniki przedstawiano w postaci średniej lub średniej zmiany względem wartości wstępnych, co uniemożliwiało agregację danych,
- w badaniach, w których podano wyniki wraz z błędem standardowym (SE) konieczne było jego przeliczenie na odchylenie standardowe (SD), w celu obliczenia średniej różnicy (MD) między porównywanymi grupami z zastosowaniem programu StatsDirect®,
- ze względu na brak wystarczającej liczby danych (średniej, SD/SE, N) nie było możliwe przeprowadzenie części obliczeń przez autorów analizy, wówczas uwzględniano wyniki obliczeń zawartych w publikacjach referencyjnych, jeśli były dostępne takie dane,
- w badaniach wyniki podano w ramach analizy LOCF lub OC, ale również z uwzględnieniem innych analiz np. MMRM,
- w zidentyfikowanych badaniach uwzględniano różne skale oceniające zmiany w zdolnościach, poznawczych, zachowaniu lub sprawności pacjentów, co utrudniło lub uniemożliwiło agregację danych,
- pacjenci w uwzględnionych badaniach stosowali dodatkowe leki w ramach terapii chorób współistniejących, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki, jednak ograniczenie to dotyczyło obu porównywanych grup,
- w badaniach okres obserwacji był krótki i wahał się od 12 tygodni do 54 tygodni, tylko w jednym badaniu [92]-[95] okres obserwacji wyniósł 48 miesięcy (średnia: 2,27 lat), co ogranicza ocenę efektywności leków w długim okresie czasu,
- w zidentyfikowanych badaniach wyniki podawano dla różnych populacji pacjentów, dodatkowo różnie zdefiniowanych (patrz Aneks rozdział 14.4.),
- badania RCT włączone do analizy różniły się poziomem wiarygodności, ponieważ według skali *Jadad* oceniono je w zakresie 2-5 punktów,
- badania różniły się oceną metodyki, wyników i jakości dowodów naukowych w skali GRADE,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania RCT:

- brak opisu metody randomizacji: [8]-[9], [10], [13]-[14], [16], [17], [18], [57], [73], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86],

- ograniczone metody randomizacji: [1]-[5] (początkowo randomizacja prosta, później z zastosowaniem metody minimalizacji), [6]-[7], [11]-[12], [15], [56], [74]-[79], [87], [88]-[89],
- brak zamaskowania: [73], [82], [92]-[95],
- brak opisu metody zamaskowania: [6]-[7], [8]-[9], [10], [16], [18], [56], [80]-[81],
- badania jednoośrodkowe: [8]-[9], [15], [73], [80]-[81], [82]
- brak danych w ilu ośrodkach prowadzono badanie: [85]-[86],
- niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników: [1]-[5], [8]-[9], [15], [17], [73], [80]-[81], [82], [85]-[86],
- utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników: [1]-[5] łącznie 26,1% pacjentów, [6]-[7] łącznie 28,2% pacjentów, [10] łącznie 25,7% pacjentów, [15] łącznie 33% pacjentów, [16] łącznie 22,2% pacjentów, [17] łącznie 23,9% pacjentów, [80]-[81] łącznie 23,1% pacjentów, [85]-[86] łącznie 30,1% pacjentów, [88]-[89] łącznie 21,6% pacjentów, [92]-[95] łącznie 41,8% pacjentów,
- istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów (patrz Aneks rozdział 14.4.): [1]-[5], [16], [17], [18], [74]-[79], [80]-[81],
- krótki czas trwania badania: [6]-[7] 28 tygodni (możliwość kontynuacji badania przez kolejne 24 tygodnie), [8]-[9] 24 tygodnie, [10] 24 tygodnie, [11]-[12] 24 tygodnie (możliwość kontynuacji badania przez kolejnych 28 tygodni), [13]-[14] 24 tygodnie, [16] 24 tygodnie, [17] 24 tygodnie, [18] 24 tygodnie, [56] 24 tygodnie, [57] 26 tygodni, [74]-[79] 24 tygodnie, [82] 6 miesięcy, [83]-[84] 24 tygodnie (możliwość kontynuacji badania przez kolejnych 28 tygodni), [85]-[86] 12 tygodni, [87] 24 tygodnie, [90]-[91] 12 tygodni,
- brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu *superiority* czy *non-inferiority*: [1]-[5], [73],
- badania różniły się w ocenie wiarygodności w skali *Jadad*:
 - 5/5 punktów: [90]-[91],
 - 4/5 punktów: [13]-[14], [17], [57], [83]-[84], [85]-[86],
 - 3/5 punktów: [1]-[5], [8]-[9], [10], [11]-[12], [15], [16], [18], [74]-[79], [80]-[81], [87], [88]-[89],
 - 2/5 punktów: [6]-[7], [56], [73], [82], [92]-[95],
- badania różniły się w ocenie metodyki i wyników w skali GRADE:
 - wysoka: [1]-[5], [6]-[7], [10], [11]-[12], [13]-[14], [16], [17], [18], [56], [57], [74]-[79], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95],
 - średnia: [8]-[9], [15], [73], [80]-[81], [82],
- badania różniły się w ocenie jakości dowodów naukowych w skali GRADE:
 - A: [1]-[5], [6]-[7], [10], [11]-[12], [13]-[14], [16], [17], [18], [56], [57], [74]-[79], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95],
 - B: [8]-[9], [15], [73], [80]-[81], [82],

- brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w publikacjach dotyczących badań: [8]-[9], [15], [80]-[81], [82],
- część pacjentów stosowała inhibitory ChE w ramach terapii skojarzonej z memantyną lub placebo: [83]-[84], [85]-[86], [88]-[89], [90]-[91],
- brak danych dotyczących dawkowania inhibitorów ChE stosowanych w ramach terapii skojarzonej z memantyną lub placebo: [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [90]-[91], [92]-[95],
- brak danych w jakiej postaci stosowano memantynę lub jej komparatory: [73], [82], [85]-[86],
- uwzględniono dane pochodzące z rejestru badań klinicznych, doniesień konferencyjnych, a wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych: [83]-[84], [88]-[89],
- w badaniu [1]-[5] zawarto bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, pacjenci przez pierwsze tygodnie stosowali donepezyl w stopniowo redukowanej dawce w grupach otrzymujących memantynę lub placebo, ze względu na metodykę badania niemożliwe było porównanie bezpośrednio memantyny z donepezylem.

Badanie biorównoważności

Badanie [96] oceniające biorównoważność różnych postaci memantyny nie zawierało opisu zastosowanej metody randomizacji, było prowadzone bez zamaskowania, w jednym ośrodku, na niewielkiej grupie ochotników (N=20), której podano jednorazowe dawki memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej lub tabletek powlekanych, okres obserwacji wyniósł 3 dni od przyjęcia leku.

Badania o niższej wiarygodności:

- badanie RCT [100] opublikowane w języku chińskim, w języku angielskim dostępny był jedynie abstrakt, który zawierał ograniczoną ilość danych; badanie uwzględniono w analizie, ponieważ zawierało porównanie memantyny z donepezylem; brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, brak informacji o utracie pacjentów, krótki czas trwania badania – 16 tygodni, brak danych jakiego typu *superiority* czy *non-inferiority*, niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników, ocena w skali *Jadad* - 1/5 punktów, ocena w skali GRADE - średnia, ocena jakości dowodów naukowych w skali GRADE – A, brak danych w jakiej postaci stosowano memantynę lub donepezyl,
- badanie RCT, podwójnie zamaskowane [101] uwzględnione w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło oceny szybkiej lub stopniowej zmiany terapii donepezylem na memantynę, zatem nie odpowiadało założeniom zasadniczej części analizy; brak opisu metody randomizacji i zamaskowania, krótki czas trwania badania – 8 tygodni, brak danych jakiego typu *superiority* czy *non-inferiority*, niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników, ocena

w skali *Jadad* - 3/5 punktów, ocena w skali GRADE - wysoka, ocena jakości dowodów naukowych w skali GRADE – A, brak danych w jakiej postaci stosowano memantynę,

- badanie RCT, podwójnie zamaskowane [102] uwzględnione w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania różnych sposobów dawkowania memantyny, zatem nie odpowiadało założeniom zasadniczej części analizy; ograniczona randomizacja, krótki czas trwania badania – 12 tygodni, brak danych jakiego typu *superiority* czy *non-inferiority*, niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników, ocena w skali *Jadad* - 3/5 punktów, ocena w skali GRADE - wysoka, ocena jakości dowodów naukowych w skali GRADE – A,
- brak randomizacji i zamaskowania: [103], [104], [105]-[107], [108], [109]-[110], [111], [112]-[113], [114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140], [141], [142], [143], [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152],
- brak grupy kontrolnej w badaniach: [114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140], [141], [142], [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152], [164],
- brak danych dotyczących liczby ośrodków, w których przeprowadzono badanie: [103], [104], [123], [128], [132], [139],
- jednoośrodkowe: [105]-[107], [122], [164], [109]-[110], [111], [112]-[113], [140], [143],
- niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników: [103], [104], [109]-[110], [111], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [128], [131], [140], [164],
- utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników: [105]-[107] 38,6% pacjentów, [108] 25,1% pacjentów, [117]-[119] 22,6% pacjentów, [127] 36% pacjentów, [134]-[138] 93,5% pacjentów,
- brak danych o utracie uczestników badania: [133],
- krótki czas trwania badania: [103] – 14 tygodni, [104] – 3 miesiące, [109]-[110] – ≥6 miesięcy, [111] – około 7 miesięcy, [112]-[113] – 12 tygodni, [114]-[116] – 18 tygodni, [117]-[119] – 3 miesiące, [120]-[121] – 17 tygodni, [122] – 10 tygodni, [123] – 20 tygodni, [125]-[126] – 28 tygodni, [127] – 26 tygodni, [128] – 10 tygodni, [129] – 6 miesięcy, [130] – 4 miesiące, [131] – 16 tygodni, [132] – 6 miesięcy, [133] – 6 tygodni, [139] – 4 miesiące, [142] – 120 dni, [164] – 1 miesiąc,
- istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów (patrz Aneks rozdział 14.4.): [104], [105]-[107], [108], [109]-[110], [111],
- charakterystykę wyjściową populacji podano wspólnie dla porównywanych grup: [103],
- brak charakterystyki wyjściowej pacjentów: [141], [143],
- brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w publikacjach dotyczących badań: [104], [105]-[107], [117]-[119], [122], [128], [134]-[138], [141], [142], [143],

- brak danych w jakiej postaci stosowano memantynę lub jej komparatory: [103], [105]-[107], [109]-[110], [111], [112]-[113], [117]-[119], [122], [124], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [134]-[138], [140], [141], [142], [143], [164],
- badania [123], [140] są nieopublikowane, wyniki pochodzą ze strony rejestru badań klinicznych, z tego względu brak części danych, a charakterystyka wyjściowa populacji jest bardzo ograniczona,
- badanie [165] dostępne było tylko w postaci abstraktu z tego względu brak części danych.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których analizowano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) memantyny (chlorowodorek memantyny) w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, co wynika z faktu, że jest to nowy produkt leczniczy. Z tego powodu uwzględniono randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano biorównoważność memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej oraz tabletek powlekanych [96].

B. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównano memantynę (chlorowodorek memantyny) z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] oraz trzy randomizowane badania, w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]-[12], [13]-[14], [15].

Tabela 75. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1], [2]; [6]; [8]; [10].

Główne punkty końcowe		Ref	Okres obserwacji	RR/MD/WMD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności do pojmowania	analiza LOCF	[6] [10]	24-28 tygodni	WMD= -0,30 [-0,58; -0,02]*	0,04*	IS na korzyść leczenia memantyną
	analiza OC			WMD= -0,30 [-,63; 0,03]*	0,07*	NS
Skala ADCS-ADL ₁₉ – ocena sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	analiza LOCF	[6] [10]	24-28 tygodni	WMD= 1,41 [0,24; 2,58]*	0,02*	IS na korzyść leczenia memantyną
	analiza OC			WMD= 2,15 [-0,20; 4,50]*	0,07*	NS
Skala SIB – ocena nasilenia zaburzeń poznawczych	analiza LOCF	[6] [10]	24-28 tygodni	WMD= 3,25 [-2,23; 8,74]*	0,25*	NS
	analiza OC	[6] [8] [10]		WMD= 3,69 [0,01; 7,36]*	0,049*	IS na korzyść leczenia memantyną
Skala SMMSE – standaryzowana ocena stanu umysłowego		[2]	52 tygodnie	MD= 1,7 [0,8; 2,5]^	<0,05^	IS na korzyść leczenia memantyną
Skala BADLS – ocena funkcjonowania w życiu codziennym		[2]	52 tygodnie	MD= -2,6 [-4,3; -0,8]^	<0,05^	IS na korzyść leczenia memantyną
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[6] [10]	24-28 tygodni	RR=0,76 [0,50; 1,15]*	0,20*	NS
Zgon		[6] [10]	24-28 tygodni	RR=0,84 [0,28; 2,48]*	0,75*	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		[6] [10]	24-28 tygodni	RR=0,79 [0,54; 1,15]*	0,22*	NS
Działania niepożądane (ogółem)		[6] [10]	24-28 tygodni	RR=0,99 [0,91; 1,08]*	0,89*	NS
Zgon		[1] [2]	52 tygodnie	RR=1,08 [0,48; 2,45]*	>0,05*	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [2]. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie. W badaniu [6]-[7] główne punkty końcowe to ocena w skali CIBIC-Plus i ADCS-ADL₁₉, okres obserwacji wyniósł 28 tygodni. W badaniu [8]-[9] główne punkty końcowe to ocena w skali SIB, okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. W badaniu [10] główne punkty końcowe to ocena w skali ADCS-ADL₁₉ i SIB, okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Podsumowując, leczenie memantyną okazało się istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Ponadto, memantyna była równie dobrze tolerowana co placebo.

Tabela 76. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]; [13]; [15].

Główne punkty końcowe		Ref	Okres obserwacji	RR/MD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	analiza LOCF	[11]	24 tygodnie	MD= -1,9 [-3,1; -0,6]^ MD= -1,9 [-0,45; -0,35]*	0,003^ <0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną
	analiza OC	[11]		MD= -1,0 [-2,72; 0,72]*	0,13^ >0,05*	NS
		[13]		MD= -0,85 [-2,02; 0,32]^^	0,156^^	NS
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności do pojmowania	analiza LOCF	[11]	24 tygodnie	MD= -0,32 [-0,52; -0,12]*	0,004^ <0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną
	analiza OC	[11]		MD= -0,28 [-0,50; -0,06]*	0,03^ <0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną
		[13]		MD= -0,07 [-0,30; 0,15]^^	0,523^^	NS
Objętość mózgu		[15]	52 tygodni	MD= -0,3 [-2,07; 1,47]*	>0,05** >0,05*	NS
Objętość hipokampa		[15]	52 tygodni	MD= 1,6 [-1,46; 4,66]*	>0,05** >0,05*	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[11] [13]	24 tygodnie	RR=2,05 [1,17; 3,61]*	0,01*	IS na niekorzyść leczenia memantyną
Zgon		[11] [13]	24 tygodnie	RR=1,14 [0,28; 4,65]*	0,85*	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		[11] [13]	24 tygodnie	RR=1,27 [0,81; 1,99]*	0,30*	NS
Działania niepożądane (ogółem)		[11] [13]	24 tygodnie	RR=1,01 [0,91; 1,12]*	0,91*	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [11]. ^^ wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [13]. ** wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [15]. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie. W badaniu [15] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując, leczenie memantyną okazało się istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ponadto, memantyna była równie dobrze tolerowana co placebo, z wyjątkiem istotnie statystycznie większego ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

C. W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne pozwalające na bezpośrednie porównanie memantyny z donepezylem w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73], dotyczące oceny wpływu leczenia na objawy psychologiczne i behawioralne pacjentów oraz profil bezpieczeństwa obu leków. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie memantyny z donepezylem

poprzez wspólny komparator – placebo, w celu uzupełniania wyników z zakresu wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i ogólny stan kliniczny pacjentów. Włączono dwa randomizowane badania, w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo [11]-[12], [13]-[14] oraz trzy randomizowane badania, w których bezpośrednio porównano donepezyl z placebo [16], [17], [18] w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Tabela 77. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73].

Główne punkty końcowe		Ref	Okres obserwacji	RB/RR/MD [95% CI]*	Wartość p*	Komentarz
Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych		[73]	12 miesięcy	MD= -1,45 [-4,63; 1,73]	>0,05	NS
Skala BAHAVE-AD – ocena objawów behawioralnych		[73]	12 miesięcy	MD= -2,39 [-5,30; 0,52]	>0,05	NS
Odpowiedź na leczenie	w skali NPI	[73]	12 miesięcy	RB=1,09 [0,66; 1,84]	>0,05	NS
	w skali BAHAVE-AD			RB=1,13 [0,65; 1,99]	>0,05	NS
Zgon		[73]	12 miesięcy	RR= 1,05 [0,36; 3,06]	>0,05	NS
Działania niepożądane (ogółem)		[73]	12 miesięcy	RR= 0,96 [0,49; 1,17]	>0,05	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Tabela 78. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w pośrednim porównaniu do donepezylu poprzez wspólny komparator - placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11], [13] vs [16], [17], [18].

Główne punkty końcowe	Dawka donepezylu	Ref	Okres obserwacji	RR/Peto OR/ WMD [95% CI]*	Wartość p*	Komentarz
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	5 mg/dobę	[11] vs [16]	24 tygodnie	WMD= 0,59 [-27,10; 28,28]	>0,05	NS
	10 mg/dobę			WMD= 0,98 [-26,67; 28,63]	>0,05	NS
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności do pojmowania	5 mg/dobę	[11] vs [16][57]	24 tygodnie	WMD= 0,04 [-4,00; 4,08]	>0,05	NS
	10 mg/dobę			WMD= -1,46 [-23,37; 20,46]	>0,05	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	5 mg/dobę	[11][13] vs [16]	24 tygodnie	RR= 2,37 [0,85; 6,58]	>0,05	NS
	10 mg/dobę	[11][13] vs [16][17]		Peto OR=0,13 [0,003; 6,620]	>0,05	NS
Zgon	5 mg/dobę	[11][13] vs [16]	24 tygodnie	Peto OR=8,03 [0,13; 513,26]	>0,05	NS
	10 mg/dobę			RR= 1,11 [0,05; 24,56]	>0,05	NS
Ciężkie działania	5 mg/dobę	[11][13] vs [16]	24 tygodnie	RR= 1,52 [0,52; 4,40]	>0,05	NS

Główne punkty końcowe	Dawka donepezylu	Ref	Okres obserwacji	RR/Peto OR/WMD [95% CI]*	Wartość p*	Komentarz
niepożądane (ogółem)	10 mg/dobę			RR= 0,72 [0,29; 1,81]	>0,05	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	5 mg/dobę	[11][13] vs [18]	24 tygodnie	RR= 0,63 [0,92; 0,92]	0,01<p<0,05	IS na niekorzyść leczenia memantyną
	10 mg/dobę	[11][13] vs [17]		RR= 0,90 [0,74; 1,09]	>0,05	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując, leczenie memantyną okazało się istotnie statystycznie i klinicznie równie skuteczne co stosowanie donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Memantyna była równie dobrze tolerowana co donepezyl, z wyjątkiem istotnie statystycznie większego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) wykazanego w ramach porównania pośredniego.

D. W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie memantyny z rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73], dotyczące oceny wpływu leczenia na objawy psychologiczne i behawioralne pacjentów oraz profil bezpieczeństwa obu leków. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie memantyny z rywastygminą poprzez wspólny komparator – placebo w celu uzupełniania wyników z zakresu wpływu leczenia na zdolności poznawcze, sprawność i ogólny stan kliniczny pacjentów. Włączono dwa randomizowane badania, w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo [11]-[12], [13]-[14] oraz dwa randomizowane badania, w których bezpośrednio porównano rywastygminę z placebo [56], [57] w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Tabela 79. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73].

Główne punkty końcowe	Ref	Okres obserwacji	RB/RR/MD [95% CI]*	Wartość p*	Komentarz
Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych	[73]	12 miesięcy	MD= -1,45 [-4,55; 1,65]	>0,05	NS
Skala BAHAVE-AD – ocena objawów behawioralnych	[73]	12 miesięcy	MD= -1,75 [-4,72; 1,22]	>0,05	NS
Odpowiedź na leczenie	[73]	12 miesięcy	w skali NPI RB=1,01 [0,62; 1,64]	>0,05	NS
			w skali BAHAVE-AD RB=1,44 [0,79; 2,65]	>0,05	NS
Zgon	[73]	12 miesięcy	RR= 1,15 [0,40; 3,35]	>0,05	NS
Działania niepożądane (ogółem)	[73]	12 miesięcy	RR= 0,96 [0,60; 1,54]	>0,05	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Tabela 80. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w pośrednim porównaniu do rywastygminy poprzez wspólny komparator - placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11], [13] vs [56], [57].

Główne punkty końcowe		Ref	Okres obserwacji	RR/WMD [95% CI]*	Wartość p*	Komentarz
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	analiza LOCF	[11] vs [56][57]	24-26 tygodni	WMD= -0,16 [-25,54; 25,23]	>0,05	NS
	analiza OC	[11] vs [57]		WMD= 0,20 [-28,80; 29,20]	>0,05	NS
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności do pojmowania	analiza LOCF	[11] vs [57]	24-26 tygodni	WMD= 0,08 [-4,27; 4,43]	>0,05	NS
	analiza OC	[11] vs [57]		WMD= 0,02 [-4,38; 4,42]	>0,05	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[11][13] vs [56][57]	24-26 tygodni	RR=1,21 [0,62; 2,39]	>0,05	NS
Zgon		[11][13] vs [56][57]	24-26 tygodni	RR=2,01 [0,25; 16,30]	>0,05	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		[11][13] vs [56][57]	24-26 tygodni	RR=1,22 [0,69; 2,14]	>0,05	NS
Działania niepożądane (ogółem)		[11][13] vs [56][57]	24-26 tygodni	RR=0,42 [0,24; 0,72]	0,001 < p < 0,01	IS na niekorzyść leczenia memantyną

* wartości obliczone przez Autorów analizy. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując, leczenie memantyną okazało się istotnie statystycznie i klinicznie równie skuteczne co stosowanie rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Memantyna była równie dobrze tolerowana co rywastygmina, z wyjątkiem istotnie statystycznie większego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) wykazanego w ramach porównania pośredniego.

E. W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74]-[79] oraz w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [80]-[81].

Tabela 81. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z donepezylem) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74] lub w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [80].

Główne punkty końcowe		Ref	Okres obserwacji	RR/MD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Skala SIB – ocena nasilenia zaburzeń poznawczych	analiza LOCF	[74]	24 tygodnie	MD= 3,4 [1,51; 5,29]*	<0,001 [^] <0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną
	analiza OC			MD= 3,4 [1,40; 5,40]*	<0,001 [^] <0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną
Skala ADCS-ADL ₁₉ – ocena sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	analiza LOCF	[74]	24 tygodnie	MD= 1,4 [-0,00; 2,80]*	0,03 [^] >0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną/ NS
	analiza OC			MD= 1,6 [0,13; 3,07]*	0,02 [^] <0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[74]	24 tygodnie	RR=0,60 [0,33; 1,09]*	>0,05*	NS
Działania niepożądane (ogółem)		[74]	24 tygodnie	RR=1,08 [0,97; 1,22]*	>0,05*	NS
NAA/kreatyna		[80]	54 tygodnie	MD= 0,21 [-0,06; 0,36]*	0,09 ^{^^} >0,05*	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. [^] wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [74]. ^{^^} wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [80]. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie. W badaniu [80] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując, leczenie memantyną okazało się istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Memantyna była równie dobrze tolerowana co placebo. Natomiast, leczenie memantyną okazało się porównywalnie skuteczne co placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Jednak, w badaniu [80]-[81] uwzględniono niewielu pacjentów i analizowano niewiele punktów końcowych, zatem jego wkład w ocenę skuteczności klinicznej memantyny jest ograniczony.

F. Podczas przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano siedem randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównano memantynę z placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą, galantaminą), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [82], [83]-[84], [85]-[86] oraz w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95].

Tabela 82. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE: donepezylem, rywastygminą, galantaminą) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [83]; [85].

Główne punkty końcowe		Ref	Okres obserwacji	RR/MD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Skala NPI – ocena nasilenia objawów neuropsychicznych	analiza LOCF	[83]	24 tygodnie	MD= 1,23 [-1,75; 4,21]^ MD= 1,23 [-2,19; 4,65]*	0,42^ >0,05*	NS
Skala SIB – ocena nasilenia zaburzeń poznawczych	analiza LOCF	[83]	24 tygodnie	MD= -0,48 [-2,30; 1,34]^ MD= -0,48 [-2,57; 1,61]*	0,60^ >0,05*	NS
Skala CMAI – ocena pobudzenia Cohen-Mansfield	analiza LOCF	[85]	12 tygodni	MD= -3,8 [-9,1; 1,5]^^	>0,05^^	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[83]	24 tygodnie	RR=1,54 [0,73; 3,29]*	>0,05*	NS
Zgon		[83]	24 tygodnie	RR=1,03 [0,11; 9,80]*	>0,05*	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		[83] [84]	24 tygodnie	RR=1,68 [0,83; 3,42]*	>0,05*	NS
Poważne działania niepożądane (ogółem)		[83]	24 tygodnie	RR=2,74 [1,13; 6,67]*	<0,05*	IS na niekorzyść leczenia memantyną
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)		[83]	24 tygodnie	RR=1,21 [0,91; 1,62]*	>0,05*	NS
Działania niepożądane (ogółem)		[83]	24 tygodnie	RR=1,04 [0,92; 1,18]*	>0,05*	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[85]	12 tygodni	RR=1,27 [0,71; 2,26]*	>0,05*	NS
Zgon		[85]	12 tygodni	RR=0,68 [0,23; 1,97]*	>0,05*	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [83]. ^^ wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [85]. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując, leczenie memantyną okazało się istotnie statystycznie i klinicznie równie skuteczne co stosowanie placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W badaniu [82] wykazano **istotny statystycznie wzrost** aktywności w sieci standardowej aktywności mózgu (DMN) w przedklinku (ang. *precuneus*) ($p < 0,01$) po 6 miesiącach terapii w grupie pacjentów leczonych memantyną względem wartości wstępnych, natomiast w grupie kontrolnej otrzymującej placebo nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian. Memantyna była równie dobrze tolerowana co placebo, z wyjątkiem istotnie statystycznie większego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Tabela 83. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE: donepezylem, rywastygminą, galantaminą) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [87], [88]-[89], [90], [92]-[95].

Główne punkty końcowe		Ref	Okres obserwacji	RR/Peto OR/MD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności do pojmowania	analiza LOCF	[87]	24 tygodnie	MD= 0,0 [-0,2; 0,2]^ MD= -0,04 [-0,23; 0,15]*	0,843^ >0,05*	NS
	analiza OC			MD= 0,0 [-0,2; 0,2]^ MD= -0,04 [-0,24; 0,16]*	0,650^ >0,05*	NS
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	analiza LOCF	[87]	24 tygodnie	MD= -0,7 [-1,8; 0,4]^ MD= 0,5 [-1,85; 2,85]*	0,184^ >0,05*	NS
	analiza OC			MD= -0,8 [-1,9; 0,4]^ MD= 0,6 [-1,87; 3,07]*	0,186^ >0,05*	NS
Skala ADCS-ADL ₂₃ – ocena sprawności w wykonywaniu codziennych czynności		[93]	2,27 lat (średnia)	MD= 1,98 [-0,24; 4,20]^ MD= 1,98 [-1,08; 5,04]*	0,08** >0,05*	NS
Skala MMSE – ocena stanu umysłowego		[93]	2,27 lat (średnia)	MD= 0,12 [-0,61; 0,84]^ MD= 0,11 [-0,80; 1,02]*	0,75** >0,05*	NS
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych		[93]	2,27 lat (średnia)	MD= -1,39 [-2,85; 0,07]^ MD= -1,40 [-3,34; 0,54]*	0,06** >0,05*	NS
Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych		[93]	2,27 lat (średnia)	MD= -0,39 [-2,47; 1,70]^ MD= -0,39 [-3,18; 2,40]*	0,72** >0,05*	NS
Skala CAS – ocena obciążenia opiekuna		[93]	2,27 lat (średnia)	MD= 0,38 [-1,18; 1,94]^ MD= 0,38 [-1,80; 2,56]*	0,63** >0,05*	NS
Atrofia mózgu [mL/rok]	analiza OC	[88] [89]	52 tygodnie	MD= -0,04 [-2,60; 2,52]^ MD= -0,1 [-2,71; 2,51]*	0,975^^ >0,05*	NS
Objętość hipokampa [mm ³ /rok]	analiza OC	[89]	52 tygodnie	MD= -3,50 [-38,0; 31,04]*** MD= 2,0 [-46,47; 50,47]*	0,842*** >0,05*	NS
Skala FLCI – ocena zdolności komunikacyjnych	analiza LOCF	[90]	12 tygodni	MD= 1,3 [-0,1; 2,8]^# MD= 1,3 [-0,37; 2,97]*	0,070# >0,05*	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[87]	24 tygodnie	RR=0,76 [0,38; 1,51]*	>0,05*	NS
Zgon		[87]	24 tygodnie	RR=1,49 [0,30; 7,42]*	>0,05*	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		[87]	24 tygodnie	RR=1,00 [0,61; 1,63]*	>0,05*	NS
Zgon		[93]	2,27 lat (średnia)	RR= 1,23 [0,82; 1,87]*	>0,05*	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		[93]	2,27 lat (średnia)	RR= 0,87 [0,71; 1,05]*	>0,05*	NS
Działania niepożądane (ogółem)		[93]	2,27 lat (średnia)	RR= 1,07 [0,89; 1,28]*	>0,05*	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		[88]	52 tygodnie	RR=1,35 [0,67; 2,75]*	>0,05*	NS
Zgon		[88]	52 tygodnie	RR=3,25 [0,47; 22,53]*	>0,05*	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		[88] [89]	52 tygodnie	RR=0,92 [0,51; 1,66]*	>0,05*	NS

Główne punkty końcowe	Ref	Okres obserwacji	RR/Peto OR/MD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Działania niepożądane (ogółem)	[89]	52 tygodnie	RR=1,38 [0,96; 2,00]*	>0,05*	NS
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)	[88]	52 tygodnie	RR=1,45 [0,99; 2,15]*	>0,05*	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	[90]	12 tygodni	RR=0,72 [0,18; 2,81]*	>0,05*	NS
Zgon	[90]	12 tygodni	Peto OR=0,13 [0,003; 6,52]*	>0,05*	NS
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[90]	12 tygodni	RR=0,29 [0,10; 0,83]*	<0,05*	IS na korzyść leczenia memantyną
Działania niepożądane (ogółem)	[90]	12 tygodni	RR=0,99 [0,77; 1,26]*	>0,05*	NS

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [87]. ^^ wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [88]. ** wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [93]. *** wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [89]. # wartości obliczone przez Autorów publikacji referencyjnej [90]. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując, leczenie memantyną okazało się istotnie statystycznie i klinicznie równie skuteczne co stosowanie placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE, w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ponadto, memantyna była równie dobrze tolerowana co placebo, z wyjątkiem istotnie statystycznie mniejszego ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

G. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności [97]-[152] potwierdzają skuteczność oraz dobrą tolerancję memantyny stosowanej w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do ciężkiego.

H. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [162]-[166] potwierdza skuteczność oraz dobrą tolerancję memantyny stosowanej w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera, wywołując zwykle łagodne lub umiarkowane działania niepożądane, które zwykle mijają z czasem i pojawiają się na początku leczenia lub gdy dawka leku jest zwiększana.

I. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [167]-[261] potwierdzają skuteczność oraz dobrą tolerancję memantyny stosowanej w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.

J. **Podsumowując**, memantyna (chlorowodorek memantyny) jest istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsza od placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, poprawiając zdolności poznawcze, sprawność oraz ogólny stan pacjentów. Memantyna była

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



równie skuteczna w porównaniu do rywastygminy oraz mniej skuteczna od donepezylu (chlorowodorku donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Memantyna była również dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa był podobny do placebo.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Randomizowane badania kliniczne

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

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

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

- [16] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology.* 1998; 50(1): 136-45.
- [17] Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(11): 2003-11.

- [18] Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F i wsp. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: a 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000; 11: 299–313.
- [19] Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T i wsp. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(5): 399-407.
- [20] Black SE, Doody R, Li H, McRae T i wsp. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69(5): 459-69.
- [21] Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L i wsp.; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006; 367(9516): 1057-65.
- [22] Jelic V, Haglund A, Kowalski J, Langworth S, Winblad B. Donepezil treatment of severe Alzheimer's disease in nursing home settings. A responder analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008; 26(5): 458-466.
- [23] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B i wsp. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease [published erratum appears in *Neurology*. 2001; 57: 2153]. *Neurology*. 2001; 57(4): 613–20.
- [24] Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B i wsp. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*. 2002; 18: 347–54.
- [25] Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B i wsp.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2002; 14(4): 389-404.
- [26] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B i wsp.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(6): 737-44.
- [27] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B i wsp. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: A subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005; 20(6): 559-569.
- [28] Schwam E, Xu Y. Cognition and function in Alzheimer's disease: identifying the transitions from moderate to severe disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 29(4): 309-16.
- [29] Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P i wsp.; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(14): 1382-92.
- [30] Ballard C, Brown R, Fossey J, Douglas S i wsp. Brief psychosocial therapy for the treatment of agitation in Alzheimer disease (the CALM-AD trial). *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17(9): 726-33.
- [31] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00142324>, czerwiec 2014.
- [32] Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(12): 1590-9.
- [33] Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR i wsp. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients [published erratum appears in *Neurology*. 2001; 57: 1942]. *Neurology*. 2001; 57(3): 481–8.
- [34] Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y i wsp. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2006; 20(4): 311–25.
- [35] Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*. 2006; 13(9): 981–5.
- [36] AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004; 363: 2105–15.
- [37] AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2008; 7(1): 41-49.
- [38] Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT i wsp. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Int Med*. 1998; 158(9): 1021–31.

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

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

- [56] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G i wsp. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. *Int. J., Geriatr. Psychiatry*. 2007; 22: 456-467.
- [57] Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(10): 1056-63.
- [58] Karaman Y, Erdogan F, Koseoglu E, Turan T, Ersoy AO. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2005; 19(1): 51-6.

- [59] Mahlberg R, Walther S, Eichmann U, Tracik F, Kunz D. Effects of rivastigmine on actigraphically monitored motor activity in severe agitation related to Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007; 45(1): 19-26.
- [60] Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Haghghi AB. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27: 484-7.
- [61] Corey-Bloom JR, Anand JV, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology.* 1998; 1(2): 55-65.
- [62] Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *European journal of neurology.* 2000; 7(2): 159-69.
- [63] Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S i wsp. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ.* 1999; 318(7184): 633-8.
- [64] Rösler M, Dennler H, Retz W, Gastpar W. A double-blind placebo controlled study of ENA 713 in Alzheimer's disease (DAT). *Pharmacopsychiatry.* 1997; 30: 212.
- [65] Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon(TM)). *European Journal of Neurology.* 1999; 6(4): 423-429.
- [66] Agid Y, Dubois B, Anand R, Gharabawi G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Current Therapeutic Research.* 1998; 59(12): 837-845.
- [67] Sramek JJ, Anand R, Wardle TS, Irwin P i wsp. Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life sciences.* 1996; 58(15): 1201-7.
- [68] Cutler NR, Sramek JJ, Anand R. Safety and tolerance of ENA 713 in patients with alzheimer's disease. *Biological Psychiatry.* 1995; 37(9): 643.
- [69] Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G i wsp. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP).* 2001; 4(3): 223-30.
- [70] Tai CT, Liu CK, Sung SM, Pai MC, Hsu CY. The safety and efficacy of Exelon in Alzheimer's patients: A multicentre, randomized, 26-week study in Taiwan. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2000; 3(Suppl 1): S356.
- [71] Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S i wsp. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: Randomised double blind placebo controlled trial. *British Medical Journal.* 2005; 330(7496): 874-877.
- [72] Xie Z-X, Meng X-D. Effect of Exelon in ameliorating the cognitive function and psychological behavior of patients with Alzheimer disease. *Zhongguo Linchuang Kangfu.* 2005; 9(24): 18-9.

Memantyna vs donepezyl vs rywastygmina – porównanie bezpośrednie (monoterapia)

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

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

- [74] Tariot PN, Farlow M,R, Grossberg GT, Graham SM i wsp. Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association.* 2004; 291(3): 317-324.
- [75] van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14(5): 428-37.

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

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

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

Badanie biorównoważności memantyny - tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej vs tabletki powlekane

- [96] Raport z badania biorównoważności. A single-dose, randomized, open-label, crossover, pivotal, comparative bioavailability study of memantine 20 mg orodispersible tablets (Genepharma (Europe) Trading Limited) and Ebixa® 20

mg film-coated tablets (H. Lundbeck A/S.) in healthy male and non-pregnant female volunteers under fasting conditions. 2012.

B. Badania o niższej wiarygodności

Kontynuacje badań włączonych do analizy klinicznej

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

Badania RCT, które nie odpowiadały w pełni założeniom analizy klinicznej

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

Badania prospektywne z grupą kontrolną

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

Badania prospektywne bez grupy kontrolnej

- [114] Holthoff V, Ferris S, Gauthier S, Ihl R i wsp. Memantine effects measured with the Relevant Outcome Scale for Alzheimer's disease in an open-label, single-arm, multicenter clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(2): 164-72.
- [115] Holthoff VA, Ferris S, Ihl R, Robert P i wsp. Validation of the relevant outcome scale for Alzheimer's disease: a novel multidomain assessment for daily medical practice. *Alzheimers Res Ther*. 2011; 3(5): 27.
- [116] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00804271>, czerwiec 2014.
- [117] Herrmann N, Cappell J, Eryavec GM, Lanctôt KL. Changes in nursing burden following memantine for agitation and aggression in long-term care residents with moderate to severe Alzheimer's disease: an open-label pilot study. *CNS Drugs*. 2011; 25(5): 425-33.
- [118] Benhabib H, Lanctot KL, Eryavec GM, i wsp. Responsiveness of the QUALID to improved neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Can Geriatr J*. 2013; 16(4): 180-5.
- [119] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00401167>, czerwiec 2014.
- [120] Schulz JB, Rainer M, Klünemann HH, Eryavec GM, Lanctot KL. Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 16-week open-label trial. *J Alzheimers Dis*. 2011; 25(3): 463-75.
- [121] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00624026>, czerwiec 2014.
- [122] Paskavitz JF, Gunstad JJ, Samuel JE. Clock drawing and frontal lobe behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease: A rater-blinded study. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 2006; 21(6): 454-459.
- [123] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00649220> (protokół i wyniki badania), czerwiec 2014.
- [124] Weiner MW, Sadowsky C, Saxton J, Hofbauer RK. Magnetic resonance imaging and neuropsychological results from a trial of memantine in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(4): 425-35.
- [125] Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H i wsp. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(1): 110-8.
- [126] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00234637>, czerwiec 2014.
- [127] Olin JT, Bhatnagar V, Reyes P, Koumaras B i wsp. Safety and tolerability of rivastigmine capsule with memantine in patients with probable Alzheimer's disease: a 26-week, open-label, prospective trial (Study ENA713B US32). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25(4): 419-26.
- [128] Sultzer DL, Melrose RJ, Harwood DG, Campa O, Mandelkern MA. Effect of memantine treatment on regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18(7): 606-14.
- [129] Stamouli SS, Tzanakaki M, Giatas S, Georgiadis G i wsp. An open-label, multicenter observational study for patients with Alzheimer's disease treated with memantine in the clinical practice. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011; 1(1): 10-9.
- [130] Rainer M, Wuschitz A, Jagsch C, Erb C i wsp. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an observational post-marketing study. *J Neural Transm*. 2011; 118(8): 1255-9.
- [131] Schmidt R, Baumhackl U, Berek K, Brucke T i wsp. Memantine for treatment of behavioural disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in outpatient services in Austria. *Neuropsychiatr*. 2010; 24(2): 125-31.
- [132] Calabrese P, Essner U, Forstl H. Memantine (Ebixa) in clinical practice - results of an observational study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(2): 111-7.
- [133] Rüter E, Glaser A, Bleich S, Degner D, Wiltfang J. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33(3): 103-8.
- [134] Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M i wsp. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013; S1552-1260(12): 02526-5.

- [135] Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, Scarmeas N i wsp. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2010; 24(4): 354-359.
- [136] Stern Y, Folstein M, Albert M, Richards M i wsp. Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). I. Study design, cohort description, and intersite comparisons. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1993; 7: 3-21.
- [137] Richards M, Folstein M, Albert M, Bylsma F i wsp. Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). II. Neurological, psychiatric, and demographic influences on baseline measures of disease severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1993; 7: 22-32.
- [138] Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B i wsp. Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 63: 975-982.
- [139] Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003; 18(2): 81-85.
- [140] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00551161>, czerwiec 2014.

Badania obserwacyjne retrospektywne

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

Opisy przypadków

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

C. Badania nieopublikowane

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

- [157] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00334906>, czerwiec 2014.
[158] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00954616>, czerwiec 2014.
[159] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00305903>, czerwiec 2014.
[160] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01921972>, czerwiec 2014.
[161] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02162251>, czerwiec 2014.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

ChPL

- [162] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Memabix[®] (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej), 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.

FDA

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

Inne doniesienia naukowe

Badanie przekrojowe

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

Badanie retrospektywne

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

Artykuły przeglądowe

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

E. Opracowania (badania) wtórne

Raporty HTA

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

- [177] CADTH. Memantine in combination with cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: clinical effectiveness. 2008.
- [178] CADTH. Memantine in combination with cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: clinical effectiveness and safety. 2012.
- [179] NHSC. Memantine for Alzheimer's disease and vascular dementia - horizon scanning review Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). New and Emerging Technology Briefing. 2001.
- [180] Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G i wsp. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: Systematic review and economic model. *Age and Ageing*. 2013; 42(1): 14-20.

Przeglądy systematyczne

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

- [199] Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009; 27(2): 164-172.
- [200] Smith M, Wells J, Borrie M. Treatment effect size of memantine therapy in Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2006; 20(3): 133-137.
- [201] Standridge JB. Current status and future promise of pharmacotherapeutic strategies for Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2005; 6(3): 194-9.
- [202] Standridge JB. Current status and future promise of pharmacotherapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2006; 7(3 SUPPL.): S46-S51.
- [203] Kirby J, Green C, Loveman E, Clegg A i wsp. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. *Drugs and Aging*. 2006; 23(3): 227-240.
- [204] Puangthong U, Hsiung G-Y-R. Critical appraisal of the long-term impact of memantine in treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009; 5(1): 553-561.
- [205] Modrego PJ. The effect of drugs for Alzheimer disease assessed by means of neuroradiological techniques. *Current Medicinal Chemistry*. 2006; 13(28): 3417-3424.
- [206] Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2007; 52(10): 620-629.
- [207] Hsiung G-YR, Feldman HH. Pharmacological treatment in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008; 9(15): 2575-2582.
- [208] Standridge JB. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther*. 2004; 26(5): 615-30.
- [209] Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2007; 52(10): 630-646.
- [210] Salawu FK, Umar JT, Olokoba AB. Alzheimers disease: A review of recent developments. *Annals of African Medicine*. 2011; 10(2): 73-79. <http://www.annalsafrmed.org/article.asp?issn=1596-3519;year=2011;volume=10;issue=2;spage=73;epage=79;aulast=Salawu,czerwiec2014>.
- [211] Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL. Current and emerging drug treatment options for alzheimers disease: A systematic review. *Drugs*. 2011; 71(15): 2031-2065.
- [212] Gauthier S, Molinuevo JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(3): 326-31.
- [213] Riordan KC, Hoffman Snyder CR, Wellik KE, Caselli RJ i wsp. Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen which already includes stable donepezil therapy: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2011; 17(2): 121-3.
- [214] Riverol M, Slachevsky A, Lopez OL. Efficacy and tolerability of a combination treatment of memantine and donepezil for alzheimer's disease: A literature review evidence. *European Neurological Journal*. 2011; 3(1): 15-19.
- [215] Fox C, Maidment ID, Boustani M, Katona C. Memantine combined with an acetyl cholinesterase inhibitor - Hope for the future? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2006; 2(2): 121-125.
- [216] Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, i wsp. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: A review of clinical trials. *The Scientific World Journal*. 2013; Article Number: 925702.
- [217] Peng D, Yuan X, Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes. *J Clin Neurosci*. 2013; 20(11): 1482-5.
- [218] Woodward M. Aspects of communication in Alzheimer's disease: clinical features and treatment options. *Int Psychogeriatr*. 2013; 25(6): 877-85.

Przeglądy systematyczne z meta-analiza

- [219] Tricco AC, Vandervaart S, Soobiah C, Lillie E i wsp. Efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2012; 1: 31.

- [220] Schauble B, Modha R, Wieffer H, Pietri G, Gaudig M. Efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors (AChIs) and memantine: Results of a recent systematic review and meta-analysis. *Neurodegenerative Diseases*. 2011; 8(SUPPL. 1).
- [221] Schauble B, Modha R, Wieffer HGP, Gaudig M. Establishing the comparative efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors (AChIs) and memantine using mixed treatment comparison. *Neurodegenerative Diseases*. 2011; 8(SUPPL. 1).
- [222] Yang Z, Zhou X, Zhang Q. Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013; 36(3): 445-458.
- [223] Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J i wsp. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: A systematic meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008; 42(1): 32-38.
- [224] Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Kaufer DI i wsp. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2007; 24: 155-67.
- [225] Modha R, Wieffer H, Pietri G, Pueschner F, Gaudig M. Establishing the comparative efficacy of alzheimer's disease therapy through systematic review and comparative analysis. *Value in Health*. 2010; 13(7): A446.
- [226] Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(6): 1019-1031.
- [227] Orme M, Mitchell S, Lockhart I, Collins S. The efficacy of donepezil and memantine for treating behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in patients with alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Value in Health*. 2010; 13(7): A445.
- [228] McShane R, Schneider LS. Meta-analysis of memantine: Summary and commentary on the Cochrane Collaboration's systematic review. *Alzheimer's and Dementia*. 2005; 1(1): 67-71.
- [229] Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2011; 1(1): 212-27.
- [230] Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: A systematic review. *BMJ Open*. 2012; 2(3): Article Number: e000917.
- [231] Muayqil T, Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012; 2(1): 546-72.
- [232] Wang J, Yu J-T, Wang H-F, i wsp. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2014.
- [233] Tan CC, Yu JT, Wang HF, i wsp. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41: 615-31.
- [234] Beauchet O, Launay CP, Allali G, Annweiler C. Changes in Gait Variability with Anti-dementia Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2014; 28: 513-8.

Meta-analizy

- [235] Chen Y-C, Zhou X-H, Su R, Liu Y. Efficacy and safety of memantine versus donepezil for Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2012; 12(2): 209-215.
- [236] Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2007; 3(1): 7-17.
- [237] Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013; 35(2): 349-361.
- [238] Riepe M, Lemming O, Foerstl H, Frolich L i wsp. Efficiency of memantine - A metaanalysis of non-interventional studies in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011; 7(4 SUPPL. 1): S787-S788.
- [239] Ito K, Ahadieh S, Lockwood P, Tensfeldt T, Corrigan B. Meta-analysis for behavioral and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD) clinical trials. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2012; 16(9): 824-825.
- [240] Ruther E, Schnitker J, Janetzky W, Friede M. Efficacy of memantine in patients with Alzheimer's disease: Meta-analyses of 9 clinical trials. *Alzheimer's and Dementia*. 2011; 7(4 SUPPL. 1): S783.

- [241] Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007; 24(1): 20-27.
- [242] Kani C, Pehlivanidis A, Papanikolaou K, Papadopoulou Daifoti Z. Dropouts due to other reasons than adverse events during clinical trials in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2009; 19(SUPPL. 3): S619-S620.
- [243] Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y i wsp. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: New analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2013; 5(1): Article Number: 6.
- [244] Molinuevo J.L. Lemming O. Wilkinson D. Effects of memantine in patients with moderate Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. *European Journal of Neurology*. 2012; 19(SUPPL.1): 470.
- [245] Molinuevo J.L. Clinical aspects on combination treatment in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2012; 19(SUPPL.1): 849.
- [246] Molinuevo JL, Lemming O, Wilkinson D. Effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. *European Journal of Neurology*. 2011; 18(SUPPL. 2): 79.
- [247] Gauthier S, Molinuevo J, Lemming O. Effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil: A meta-analysis. *Neurodegenerative Diseases*. 2011; 8(SUPPL. 1).
- [248] Agarwal S. Dutta S. Othman A. Model-based meta-analysis of the efficacy of cholinesterase inhibitors and memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease as assessed by adascog scores. *Alzheimer's and Dementia (2013) 9:4 SUPPL. 1 (P292)*.

Analizy zbiorcze

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

- [260] Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(3): 341-8.
- [261] Nakamura Y, Kitamura S, Homma A. Efficacy and safety of memantine in people with moderate-to-severe Alzheimer's disease: Results of a pooled analysis of randomized, double-blind placebo-controlled trials in Japan. *Alzheimer's and Dementia* (2013) 9:4 SUPPL. 1 (P297).

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

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

- [278] Farlow M, Potkin S, Koumaras B, Veach J, Mirski D. Analysis of outcome in retrieved dropout patients in a rivastigmine vs placebo, 26-week, Alzheimer disease trial. *Arch Neurol.* 2003; 60(6): 843-8.
- [279] Grossberg G, Irwin P, Satlin A, Mesenbrink P, Spiegel R. Rivastigmine in Alzheimer disease: Efficacy over two years. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2004; 12(4): 420-431.
- [280] Erder MH, Wilcox TK, Chen W-H, O'Quinn S i wsp. A new measure of caregiver burden in Alzheimer's disease: The caregiver-perceived burden questionnaire. *J. American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias.* 2012; 27(7): 474-482.
- [281] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00322153>, czerwiec 2014.
- [282] Froelich L, Andreasen N, Tsolaki M i wsp. Long-term treatment of patients with Alzheimer's disease in primary and secondary care: results from an international survey. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(12): 3059-68.
- [283] Gil P, Ayuso JLD, Marey JM, Anton M, Quilo CG. Variability in the diagnosis and management of patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: Results from the GALATEA multicentre, observational study. *Clinical Drug Investigation.* 2008; 28(7): 429-437.
- [284] Kyomen HH, Whitfield TH. Psychosis in the elderly. *Am J Psychiatry.* 2009; 166(2): 146-50.
- [285] Huey ED, Dustin IH, Overman GP, Mirza N, Sunderland T. Development of subtle psychotic symptoms with memantine: a case report. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(5): 658-9.
- [286] Mielke MM, Leoutsakos JM, Corcoran CD i wsp. Effects of Food and Drug Administration-approved medications for Alzheimer's disease on clinical progression. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(3): 180-7.
- [287] Sonde L, Johnell K. Is drug treatment for dementia followed up in primary care? A Swedish study of dementia clinics and referring primary care centres. *PLoS One.* 2013; 8(2): e57161.
- [288] Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(8): 1957-65.
- [289] Bloudek LM, Spackman DE, Veenstra DL, Sullivan SD. CDR state transition probabilities in Alzheimer's disease with and without cholinesterase inhibitor intervention in an observational cohort. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2011; 24(3) 599-607.
- [290] Herrmann N. Treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: Rationale and trial design. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2007; 34(SUPPL. 1): S103-S108.
- [291] Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999; 14(2): 135-46.
- [292] Nikisch G, Hertel A, Kiessling B i wsp. Three-year follow-up of a patient with early-onset Alzheimer's disease with presenilin-2 N141I mutation - case report and review of the literature. *Eur J Med Res.* 2008; 13(12): 579-84.
- [293] Ignatov I, Belden C, Jacobson S, Connor D i wsp. Possible Alzheimer's disease in an apolipoprotein E2 homozygote. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16(1): 35-8.
- [294] Gavrilova S, Seleznyova N, Kolykhalov I i wsp. Heterogeneity of Anti-dementia Drug Response in Alzheimer Type Dementia CONFERENCE ABSTRACT. SO: 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Venice, Italy. 30th September - 4th October, 1995. YR: 1995.
- [295] Hanney M, Prasher V, Williams N i wsp. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9815): 528-36.
- [296] Gorus E, Van Puyvelde K, Corremans V, Mets T. The use of acetyl cholinesterase inhibitors and memantine in nursing home residents. *Acta Clin Belg.* 2011; 66(5): 361-6.
- [297] Schneider LS, Insel PS, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol.* 2011; 68(1): 58-66.
- [298] Hernandez S, McClendon MJ, Zhou XH i wsp. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease: effect of race and demographic variables. *J Alzheimers Dis.* 2010; 19(2): 665-72.

- [299] Meeuwse EJ, Melis RJF, Van Der Aa GC, Goluke-Willemsse GAM. Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: Randomised controlled trial. *BMJ (Online)*. 2012; 344: 7859.
- [300] Devanand DP, Mintzer J, Schultz S, Sultzer D i wsp. The antipsychotic discontinuation in Alzheimer disease trial: Clinical rationale and study design. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012; 20(4): 362-373.
- [301] Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B i wsp. Severe Impairment Battery Language scale: A language-assessment tool for Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's and Dementia*. 2009; 5(5): 375-379.
- [302] Kornhuber J, Schmidtke K, Frolich L, Perneczky R i wsp. Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009; 27(5): 404-417.
- [303] Frölich L, Klinger T, Berger FM. Treatment with donepezil in Alzheimer patients with and without cerebrovascular disease. *J Neurol Sci*. 2002; 203-204: 137-9.
- [304] Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Batsman S i wsp. Donepezil in Alzheimer's disease: What to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007; 23(3): 150-160.
- [305] Griffith P, Lichtenberg P, Goldman R, Payne-Parrish J. Safety and efficacy of donepezil in African Americans with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Journal of the National Medical Association*. 2006; 98(10): 1590-1597.
- [306] Frolich L, Klinger T, Berger FM. Treatment with donepezil in Alzheimer patients with and without cerebrovascular disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002; 203-204: 137-139.
- [307] Lindsay J. An open label one-year extension of SDZ-ENA-713 studies B303, B304 and B305 to prospectively evaluate long-term safety, tolerability and efficacy of SDZ-ENA-713 in out-patients with probable Alzheimer's disease. *National Research Register*. 2000.
- [308] Hodges JR. Symptomatic efficacy and tolerability of SDZ ENA 713 in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Current Controlled Trials [www.controlled-trials.com]*. 2000.
- [309] Rossor MN. SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *National Research Register*. 2000.
- [310] Hodges JR. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to assess the maximum tolerated dose and the efficacy of SDA ENA 713 in patients with Alzheimer's disease. *Current Controlled Trials [www.controlled-trials.com]*. 2001.
- [311] Rossor MN. A prospective randomised mc double blind placebo controlled parallel group study of the effect of Exelon on the time to clinical diagnosis of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Current Controlled Trials [www.controlled-trials.com]*. 2001.
- [312] Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D; Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005; 3(3): 137-48.
- [313] Marin D, Amaya K, Casciano R, Puder KL i wsp. Impact of Rivastigmine on Costs and on Time Spent in Caregiving for Families of Patients with Alzheimer's Disease. *International Psychogeriatrics*. 2003; 15(4): 385-398.
- [314] Wilkinson D. A review of the effects of memantine on clinical progression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012; 27(8): 769-76.
- [315] Doody RS. Refining treatment guidelines in Alzheimer's disease. *Geriatrics*. 2005; (Suppl): 14-20.
- [316] Doody RS. Cholinesterase inhibitors and memantine: best practices. *CNS Spectr*. 2008; 13(10 Suppl 16): 34-5.
- [317] Porsteinsson AP, Cosman KM. Memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *Aging Health*. 2006; 2(6): 891-904.
- [318] Klafki H-W, Staufenbiel M, Kornhuber J, Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129(11): 2840-2855.
- [319] Riepe MW, Frolich L, Gertz H-J, Haupt M i wsp. Evidence based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Deutsches Arzteblatt*. 2006; 103(13): 705-709.
- [320] Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2004; 7(3): 351-369.
- [321] Mobius HJ, Stoffler A, Graham SM. Memantine hydrochloride: Pharmacological and clinical profile. *Drugs of Today*. 2004; 40(8): 685-695.

- [322] Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *Journal of the American Medical Association*. 2004; 292(23): 2901-2908.
- [323] Dominguez E, Chin TY, Chen CP, Wu TY. Management of moderate to severe Alzheimer's disease: focus on memantine. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011; 50(4): 415-23.
- [324] Tayeb HO, Yang HD, Price BH, Tarazi FI. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2012; 134(1): 8-25.
- [325] Massoud F, Léger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011; 56(10): 579-88.
- [326] Lo D, Grossberg GT. Use of memantine for the treatment of dementia. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(10): 1359-70.
- [327] Popp J, Arlt S. Pharmacological treatment of dementia and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24(6): 556-61.
- [328] Mancuso C, Siciliano R, Barone E, Butterfield DA, Preziosi P. Pharmacologists and Alzheimer disease therapy: to boldly go where no scientist has gone before. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011; 20(9): 1243-61.
- [329] Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83(12): 1403-12.
- [330] Frölich L. S3 guidelines on dementia. Symptomatic therapy of dementia. *Nervenarzt*. 2010; 81(7): 796-8, 800-2, 804-6.
- [331] Daiello LA. Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update. *Med Health R I*. 2007; 90(6): 191-4.
- [332] Feldman HH, Gauthier S, Chertkow H, Conn DK i wsp. 2nd Canadian Conference on Antidementia Guidelines. Progress in clinical neurosciences: Canadian guidelines for the development of antidementia therapies: a conceptual summary. *Can J Neurol Sci*. 2006; 33(1): 6-26.
- [333] Bright-Long L. Alzheimer's treatment in nursing homes: room for improvement. *J Am Med Dir Assoc*. 2006; 7(2): 90-5.
- [334] Muir KW. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6(1): 53-60.
- [335] Kumar S. Memantine: pharmacological properties and clinical uses. *Neurol India*. 2004; 52(3): 307-9.
- [336] Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(6): 509-15.
- [337] Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol*. 2003; 2(8): 503-5.
- [338] Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging*. 2003; 20(6): 465-76; discussion 477-8.
- [339] Möbius HJ. Memantine: update on the current evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(Suppl 1): S47-54.
- [340] McKeage K. Memantine: A review of its use in moderate to severe alzheimers disease. *CNS Drugs*. 2009; 23(10): 881-897.
- [341] Feret B, Dicks R. Memantine: An oral NMDA antagonist for the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Formulary*. 2004; 39(2): 91-103.
- [342] Wolf K. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *PsychoNeuro*. 2007; 33(9): 375.
- [343] Rive B, Gauthier S, Costello S i wsp. Synthesis and comparison of the meta-analyses evaluating the efficacy of memantine in moderate to severe stages of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2013; 27(7): 573-582.
- [344] Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD003154.
- [345] Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD003154.
- [346] Areosa Sastre A, McShane R, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD003154.
- [347] Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD003154.
- [348] Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD003154.
- [349] Atri A, Rountree SD, Lopez OL, Doody RS. Validity, significance, strengths, limitations, and evidentiary value of real-world clinical data for combination therapy in Alzheimer's disease: comparison of efficacy and effectiveness studies. *Neurodegener Dis*. 2012; 10(1-4): 170-4.

- [350] Schneider LS, Sano M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement.* 2009; 5(5): 388-97.
- [351] Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ.* 2008; 179(12): 1279-87.
- [352] Hogan DB, Bailey P, Black S i wsp. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ.* 2008; 179(10): 1019-26.
- [353] Fillit HM, Smith Doody R, Binaso K, Crooks GM i wsp. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy.* 2006; 4(SUPPL. 1): S9-S24.
- [354] Bereczki D, Szatmari S. Treatment of dementia and cognitive impairment: What can we learn from the Cochrane Library. *Journal of the Neurological Sciences.* 2009; 283(1-2): 207-210.
- [355] Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia: Drugs and pharmacology. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2009; 57(3): 536-546.
- [356] AHQR. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. 2010.
- [357] Sangha K. Memantine. University Health System Consortium (UHC). Drug Monograph. 2004.
- [358] Ihl R, Ferris S, Robert P, Winblad B i wsp. Detecting treatment effects with combinations of the ADAS-cog items in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2012; 27(1): 15-21.
- [359] Geldmacher DS. Treatment guidelines for Alzheimer's disease: Redefining perceptions in primary care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry.* 2007; 9(2): 113-121.
- [360] Gold M. Study design factors and patient demographics and their effect on the decline of placebo-treated subjects in randomized clinical trials in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2007; 68(3): 430-438.
- [361] Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M i wsp; Italian Association of Psychogeriatrics. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. *Drugs Aging.* 2005; 22(Suppl 1): 1-26.
- [362] Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A i wsp. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; NO: 2. Article Number: CD008191.
- [363] Rütther E, Hellweg R, Janetzky W. Assessment of benefits of drug therapies: memantine for Alzheimer's disease as an example. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012; 80(12): 694-9.
- [364] Naglie G. Quality of life in dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2007; 34(SUPPL. 1): S57-S61.
- [365] Cosman KM, Boyle LL, Porsteinsson AP. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2007; 8(2): 203-214.
- [366] Lingler JH, Schulz R. Do the benefits of anti-dementia drugs extend to caregivers? *Research and Practice in Alzheimer's Disease.* 2006; 11: 322-327.
- [367] Farlow MR. The search for disease modification in moderate to severe Alzheimer disease: A critical review of current evidence. *Neurology.* 2005; 65(6 SUPPL. 3): S25-S30.
- [368] Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Continuum (Minneapolis).* 2013 Apr;19(2 Dementia):339-57.
- [369] Ballard C, Corbett A. Agitation and aggression in people with Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2013; 26(3): 252-9.
- [370] Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012; 25(6): 542-50.
- [371] Voigt-Radloff S, Hüll M. Daily functioning in dementia: pharmacological and non-pharmacological interventions demonstrate small effects on heterogeneous scales. *Psychiatr Prax.* 2011; 38(5): 221-31.
- [372] Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: a review of the current evidence. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12(5): 787-800.
- [373] O'Brien JT, Burns A; BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(8): 997-1019.
- [374] Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus group, Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(6): 732-55.

- [375] Schmidt R, Marksteiner M, Dal-Bianco P, Ransmayr G i wsp. Consensus statement "Dementia 2010" of the Austrian Alzheimer Society. *Neuropsychiatr.* 2010; 24(2): 67-87.
- [376] Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *Curr Opin Psychiatry.* 2009; 22(6): 532-40.
- [377] Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006; 20(1): 23-9.
- [378] Möbius HJ, Stöffler A, Graham SM. Memantine hydrochloride: pharmacological and clinical profile. *Drugs Today (Barc).* 2004; 40(8): 685-95.
- [379] Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.* 2013; 9(3): 338-45.
- [380] Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, Trabucchi M. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Aging - Clinical and Experimental Research.* 2006; 18(2): 158-162.
- [381] Chen X, Zhang Z, Wang X, Shu L i wsp. A double-blind, randomised, placebo controlled study of the efficacy and tolerability of memantine in Chinese patients with dementia of the Alzheimer's type. *Chin J Neurol.* 2007; 40: 364–368.
- [382] Gortelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study *Arzneimittelforschung.* 1992; 42: 904 –13.
- [383] Pantev M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift fuer Gerontopsychologie und Psychiatrie.* 1993; 6: 103–17.
- [384] Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittelforschung.* 1991; 41(8): 773–80.
- [385] Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR i wsp. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. In: *CINP Congress, Paris.* June 2–24. 2004.
- [386] MRZ-9104 (unpublished data only). Anon. NDA Safety review - August 2003.
- [387] MRZ-9105 (unpublished data only). Anon. NDA Safety review - August 2003.
- [388] MRZ-9206 (unpublished data only). Anon. NDA Safety review - August 2003.
- [389] Winblad B, Graham SM, Lee GS i wsp. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with moderate-to-severe dementia of the Alzheimer's type [poster no. 64]. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 2004 Feb 21-24; Baltimore (MD).
- [390] Bakchine S, Pascual-Gangnant L, Loft H. Results of a placebo-controlled 6-month study in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's Disease in Europe [poster no. P2087]. 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies; 2005 Sep 17-20; Athens.
- [391] Potkin SG, Alva G, McDonald S, Gergel I i wsp. Memantine monotherapy increases brain metabolism (PET) and effectively treats mild to moderate Alzheimer's disease. 129 th meeting of the American Neurological Association. Toronto, Canada. October 3-6, 2004.
- [392] Pass MD, Shua-Haim JR, Patel P, et al. 2004. Tolerability and caregiver's impressions of combination therapy with galantamine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiol Aging.* 25(Suppl): S210.
- [393] Patel S, Shua-Haim JR, Pass MD, Lee P. 2004. Safety, tolerability and caregiver's impressions of combination therapy with donepezil and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiol Aging.* 25(Suppl): S204–5.
- [394] Shua-Haim JR, Pass MD, Patel S, et al. 2004. Safety, tolerability and caregiver's impressions of combination therapy with rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiol Aging.* 25(Suppl): S205.
- [395] [FLI] Forest Laboratories Inc. 2003. Combined therapy of memantine and acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease did not demonstrate statistically significant effects on cognitive or global outcome compared to placebo/acetylcholinesterase treat. [Press release available online].
- [396] Forest Laboratories. Study No MEM-MD-50: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Memantine in Patients with Moderate-to-Severe Dementia of the Alzheimer's Type. Forest Laboratories

- Clinical Trials Registry, 2008.
http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf_file_idL'scsr/SCSR_MEM-MD-50_final.pdf.
- [397] Homma A, Kitamura S, Yoshimura I. Efficacy of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease in Japan (dose-finding study). Poster presented at the 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Brussels, Belgium, August 25–28, 2007.
- [398] Forest Laboratories CTR: Study No. Mem-MD-22. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease. http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEMMD-22_final.pdf.
- [399] Lundbeck CTR: Clinical Trial Report Summary—Study 10116. A randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type. http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf.
- [400] Homma A, Imai Y, Hariguchi S, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Late Phase II Clinical Study of Acetylcholinesterase Inhibitor E2020 in Patients with Alzheimer-type Dementia -24-48-weeks Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 1998; 26(2): 209-231.
- [401] Homma A, Imai Y, Hariguchi S, Hasegawa K i wsp. Late Phase II Clinical Study of Acetylcholinesterase Inhibitor E 2020 in Patients with Alzheimer-type Dementia - 12-weeks Double-blind, Placebo-Controlled Study 3 mg/day, 5mg/day. *Clinical Evaluation*. 1998; 26(2): 251-84.
- [402] Homma A, Imai Y, Hariguchi S, Hasegawa K i wsp. Phase II Clinical Study of Acetylcholinesterase Inhibitor E2020 in Patient with Alzheimer-type Dementia 8-weeks Double-blind Parallel Study in Two Groups, 2 mg/day, 0.1 mg/day. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 1998; 26(2): 185-207.
- [403] Nunez M, Hasselbalch S, Heun R, Kalisvaart CJ i wsp. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is continued: results from a randomised, placebo-controlled trial. Poster presented at the Second Annual Dementia Congress, 12–14 September 2003, Washington, DC, 2003.
- [404] Rogers SL, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil (E2020) Improves Cognition and Function in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease Results from Phase CONFERENCE ABSTRACT. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego, California, USA. 17-22 May, 1997.
- [405] Johannsen P, Barcikowska M, Dautzenberg P, Hampel H i wsp. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is continued: results from a randomised, placebo-controlled trial. The Eleventh International Congress of the International Psychogeriatric Association, Chicago, IL, 17–22 August 2003.
- [406] Anon. A Pfizer Inc. and Eisai Inc. sponsored randomized, double-blind, placebo-controlled, multicountry study of two treatment strategies for patients with mild to moderate Alzheimer's disease who do not show clinical improvement after 12 to 24 weeks of Aricept treatment. Esai [www.clinicalstudyresults.org]. 2009.
- [407] Pfizer, Eisai. A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicountry Study oTwo Treatment Strategies for Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease Who Do Not Show Clinical Improvement After 12 to 24 Weeks of Aricept Treatment. IFPMA Register. 2006.
- [408] A 30 week multi-centre randomised double blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of E2020 in patients with Alzheimer's disease. South Australian Network For Research On Ageing (SANRA). 2000.
- [409] Bhakri. A 30 week multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of E2020 in patients with alzheimer's Disease. National Research Register. 2000.
- [410] Richardson S. A 24 Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Donepezil Hydrochloride (E2020) in Patients with Severe Alzheimer's Disease Followed by a 12 Week Open-Label Extension Period. *ClinicalTrials.gov* [<http://clinicaltrials.gov>]. 2004.
- [411] Reisberg B, Kenowsky S, Boksay I i wsp. Memantine and comprehensive, individualized, person-centered management (CI-PCM) of Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Alzheimer's and Dementia*. 2013; 9(4 Suppl. 1): P295-P296.

- [412] Ferris S, Karantzoulis S, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in moderately severe-to-severe Alzheimer's disease: Severe Impairment Battery factor analysis. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2013; 5(6): Article Number: 63.
- [413] Saxton J, Tariot P, Tocco M, Hofbauer RK. Effects of memantine on language and functional communication in patients with moderate to severe Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. Poster presented at the 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Chicago, USA, 2008; April 12–19.
- [414] Saxton J, Tocco M, Hofbauer RK, Graham SM. Effects of memantine on language and functional communication in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis. Poster presented at the 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Seattle, WA, 2009; April 25–May 2.
- [415] Miller ML, Tocco M, Hendrix S i wsp. Memantine and prevention of worsening across multiple domains: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial in patients with moderate Alzheimer's disease. Poster presented at the 13th International Conference on Alzheimer's Disease, Honolulu, HI, 2010; July 10–15.
- [416] Hofbauer RK, Tocco M, Hendrix S i wsp. Memantine and prevention of worsening in functional communication: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial in patients with moderate Alzheimer's disease. Poster presented at the 13th International Conference on Alzheimer's Disease, Honolulu, HI, 2010; July 10–15.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

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

- [441] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamigen® 10 mg.
- [442] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ricordo® 5 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [443] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ricordo® 10 mg (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).
- [444] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symepezil®.
- [445] Charakterystyka Produktu Leczniczego Yasnal®.
- [446] Charakterystyka Produktu Leczniczego Exelon®.
- [447] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nimvastid®.
- [448] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 1,5 mg.
- [449] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 3 mg.
- [450] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 4,5 mg.
- [451] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristidic® 6 mg.
- [452] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 1,5 mg.
- [453] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 3 mg.
- [454] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 4,5 mg.
- [455] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmin Orion® 6 mg.
- [456] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 1,5 mg.
- [457] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 3 mg.
- [458] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 4,5 mg.
- [459] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan® 6 mg.
- [460] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 1,5 mg.
- [461] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 3 mg.
- [462] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 4,5 mg.
- [463] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva Pharma® 6 mg.
- [464] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Teva® roztwór.
- [465] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 1,5 mg
- [466] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 3 mg.
- [467] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 4,5mg.
- [468] Charakterystyka Produktu Leczniczego Symelon® 6 mg.
- [469] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 3 mg.
- [470] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 4,5 mg.
- [471] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaldo® 6 mg.
- [472] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Actavis®.
- [473] Charakterystyka Produktu Leczniczego Galamir®.
- [474] Gajewski P, red. Interna Szczekilka 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 2109-2116.
- [475] Duthey B. Background Paper 6.1 - Alzheimer Disease and other Dementias. World Health Organization 2013; 2-74.
- [476] Flirski M, Sobów T. Memantyna i inhibitory cholinesteraz: terapia skojarzona choroby Alzheimera. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii. 2011; 2: 75-83.
- [477] 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.
- [478] Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. 2013; 9(2): 1-69.
- [479] Alzheimer's Disease International. Journey of Caring, An Analysis of Long Term Care for Dementia. World Alzheimer Report 2013. Alzheimer's Disease International 2013.
- [480] WHO, World Health Organization. Dementia: a public health priority. World Health Organization 2012.
- [481] National Institute for Health and Clinical Excellence. Overview - Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010. 1-60.

- [482] 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 2014).
- [483] 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 2012).
- [484] O'Brien TJ, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2010; 0(0): 1-23.
- [485] AS, Alzheimer's Society, Drug treatments for Alzheimer's disease. Alzheimer's Society. 2011 (ostatnia aktualizacja 2012); 1-11.
- [486] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006.
- [487] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for treatment for Alzheimer's disease – Guideline number NGC-8659. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=34279> (stan na: lipiec 2014).
- [488] AHS, Alberta Health Services, Anti-Dementia Drugs (e.g. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine). Alberta Health Services. 2000 (ostatnia aktualizacja 2012); 1-8.
- [489] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, Pond D. Dementia - An update on management. *Australian Family Physician* 2012; 41(12): 936-939.
- [490] WHO, World Health Organization. Q2: For people with dementia, does memantine, when compared to placebo/comparator, produce benefits/harm in the specified outcomes in non-specialist health settings? World Health Organization. 2012; 1-15.
- [491] EFNS, European Federation of Neurological Societies, Horta J, O'Brien TJ, Gainotti G, i wsp. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:1236-1248.
- [492] AE, Alzheimer Europe, <http://www.alzheimer-europe.org/Dementia/Alzheimer-s-disease/Is-there-any-treatment-for-Alzheimer-s-disease> (stan na: lipiec 2014).
- [493] ADI, Alzheimer's Disease International, <http://www.alz.co.uk/caring/drug-treatments> (stan na: lipiec 2014).
- [494] AA, Alzheimer's Association, http://www.alz.org/alzheimers_disease_standard_prescriptions.asp (stan na: lipiec 2014).
- [495] Abellán Vidal MT, Agilera Ortiz L, Aguilar Barberá M i wsp. Development Group of the Clinical Practice Guideline on the comprehensive care of people with Alzheimer's disease and other dementias. Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health, Social Policies and Equality. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut of Catalonia. 2010. Clinical Practice Guidelines in the Spanish Health Service. AIAQS No. 2009/07.
- [496] Rabins PV, Blacker D, Rovner BW i wsp. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. 2007; 1-86.
- [497] Gauthier S, Patterson C, Chertkow H i wsp. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDT4). *Can Geriatr J*. 2012; 15(4): 120-6.
- [498] Ihl R, Frölich L, Winblad B i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatr*. 2011; 12: 2-32.
- [499] Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83(12): 1403-12.

Ekstrakcja informacji z badań klinicznych

- [500] Sheskin D.J. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [501] Parmar M.K., Torri V., Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat. Med*. 1998; 17: 2815-2834.

- [502] Case L.D., Kimmick G., Paskett E.D., et al. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2002; 7: 181-187.
- [503] Hozo S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med. Res. Methodol.* 2005; 5: 13.
- [504] Newman S.C. *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [505] Miller D.K., Homan S.M. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med. Decis. Making*. 1994; 14: 52-58.
- [506] Bland J.M., Kerry S.M. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998; 316: 129.
- [507] Snapinn S.M. Noninferiority trials. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.* 2000; 1: 19-21.
- [508] D'Agostino R.B., Massaro J.M., Sullivan L.M. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat. Med.* 2003; 22: 169-186.
- [509] Chow S.C., Liu J.P. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies (Wiley Series in Probability and Statistics)*. John Wiley & Sons, 2004.
- [510] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. *Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Med. Prakt. 2008.

Synteza jakościowa i ilościowa

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

Porównanie pośrednie – metody, ocena wiarygodności i zastosowanie

- [525] Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683 – 691.
- [526] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., Khan M., Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [527] Song F., Altman D.G., Glenny A.M., Deeks J.J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003; 326: 472.
- [528] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y., Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care.* 2007; 45 (10 Supl 2): S166 - 172.
- [529] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S., Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 841 - 854.
- [530] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004; 23: 3105 - 3124.
- [531] Song F., Glenny A.M., Altman D.G. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials.* 2000; 21: 488 - 497.

Skale

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

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. ...	43
Tabela 2. Biorównoważność (ciągłe punkty końcowe) memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych [96].	47
Tabela 3. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych [96].	47
Tabela 4. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10].	49
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [6], [8], [10].	51
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza LOCF [6], [10].	52
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC [6], [8], [10].	54
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [1].	56
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [2].	56
Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [6], [10].	57
Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [1], [2].	59
Tabela 12. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [11]-[12], [13]-[14], [15].	60
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [11], [13].	62
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza LOCF [11].	63
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC [11], [13].	64
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC (CS24) [13].	65
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [12].	65
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [15].	66
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza OC [15].	67
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [11], [13].	67
Tabela 21. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym [73].	70
Tabela 22. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18].	71
Tabela 23. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].	74
Tabela 24. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].	75
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].	76
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do donepezylu [73].	77
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu [11], [13] vs [16], [17].	79
Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu – analiza LOCF [11] vs [16].	80
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do donepezylu [11], [13] vs [16], [17], [18].	81
Tabela 30. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym [73].	85
Tabela 31. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57].	86
Tabela 32. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].	89
Tabela 33. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].	89
Tabela 34. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].	90
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do rywastygminy [73].	92
Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy [11], [13] vs [56], [57].	94
Tabela 37. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy – analiza LOCF [11] vs [56], [57].	95
Tabela 38. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy – analiza OC [11] vs [57].	96
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu pośrednim do rywastygminy [11], [13] vs [56], [57].	97
Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [74]-[79], [80]-[81].	100
Tabela 41. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [74].	102
Tabela 42. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [74], [76].	103
Tabela 43. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [76].	104
Tabela 44. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem – analiza LOCF [74] - analiza OC [75], [78].	107
Tabela 45. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [78].	110
Tabela 46. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [77].	112
Tabela 47. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [74].	114
Tabela 48. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [80].	116
Tabela 49. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [80].	116

Tabela 50. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95].....	118
Tabela 51. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [82].....	123
Tabela 52. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [83].....	124
Tabela 53. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [83]-[84].....	125
Tabela 54. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [85].....	126
Tabela 55. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo – analiza LOCF [85].....	126
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [83]-[84].....	127
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [85].....	129
Tabela 58. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo [85].....	129
Tabela 59. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [87].....	130
Tabela 60. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [87].....	131
Tabela 61. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [93].....	132
Tabela 62. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [93], [95].....	132
Tabela 63. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88].....	135
Tabela 64. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88]-[89].....	135
Tabela 65. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88]-[89].....	136
Tabela 66. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].....	137
Tabela 67. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].....	137
Tabela 68. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].....	138
Tabela 69. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [87].....	139
Tabela 70. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [93], [95].....	140
Tabela 71. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [88]-[89].....	142
Tabela 72. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) memantyny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (ChEI) [90].....	144
Tabela 73. Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu chlorowodoru memantyny [162].....	149
Tabela 74. Profil bezpieczeństwa chlorowodoru memantyny stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.....	150
Tabela 75. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [1], [2]; [6]; [8]; [10].....	174
Tabela 76. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11]; [13]; [15].....	175
Tabela 77. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73].....	176
Tabela 78. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w pośrednim porównaniu do donepezylu poprzez wspólny komparator - placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11], [13] vs [16], [17], [18].....	176
Tabela 79. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w pośrednim porównaniu do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [73].....	177
Tabela 80. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w pośrednim porównaniu do rywastygminy poprzez wspólny komparator - placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [11], [13] vs [56], [57].....	178
Tabela 81. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z donepezylem) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [74] lub w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [80].....	179
Tabela 82. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE: donepezylem, rywastygminą, galantaminą) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [83]; [85].....	180
Tabela 83. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowania memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo (w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem ChE: donepezylem, rywastygminą, galantaminą) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [87], [88]-[89], [90], [92]-[95].....	181

Tabela 84. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) oraz komparatorów (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.....	216
Tabela 85. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) oraz komparatorów (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).....	217
Tabela 86. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).....	221
Tabela 87. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	229
Tabela 88. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.	232
Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonych do randomizowanych badań klinicznych.	252
Tabela 90. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego biorównoważności.	263
Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego biorównoważności.	266
Tabela 92. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności.	266
Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonych do badań klinicznych o niższej wiarygodności.	284
Tabela 94. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.	297
Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.	298
Tabela 96. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	299
Tabela 97. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania donepezylu z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	302
Tabela 98. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania rywastygminy z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	311
Tabela 99. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	316
Tabela 100. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z donepezylem w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.	319
Tabela 101. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.	322
Tabela 102. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [153]-[161].	325
Tabela 103. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [97]-[152].	328
Tabela 104. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [167]-[261].	351
Tabela 105. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1]-[5], [6]-[7].	386
Tabela 106. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [8]-[9], [10].	386
Tabela 107. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [11]-[12], [13]-[14].	387
Tabela 108. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [15], [16].	388
Tabela 109. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [17], [18].	388
Tabela 110. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [56], [57].	389
Tabela 111. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [73], [74]-[79].	389
Tabela 112. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [80]-[81], [82].	390
Tabela 113. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [83]-[84], [85]-[86].	391
Tabela 114. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [87], [88]-[89].	391
Tabela 115. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [90]-[91], [92]-[95].	392
Tabela 116. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [96], [100].	392
Tabela 117. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [101], [102].	393
Tabela 118. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [103], [104], [105]-[107], [108], [142].	394
Tabela 119. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [109]-[110], [111], [112]-[113], [143].	395
Tabela 120. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	396
Tabela 121. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo lub donepezylu (chlorowodorku donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	431
Tabela 122. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	431
Tabela 123. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	432
Tabela 124. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	433
Tabela 125. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu pośrednim do donepezylu (chlorowoderek donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	433

Tabela 126. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu pośrednim do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	434
Tabela 127. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do donepezylu (chlorowodorku donepezylu) i rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	435
Tabela 128. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowoderek donepezylu), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	435
Tabela 129. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowoderek donepezylu), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	436
Tabela 130. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	437
Tabela 131. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	437
Tabela 132. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	438
Tabela 133. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	438
Tabela 134. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.	439
Tabela 135. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.	440
Tabela 136. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	441
Tabela 137. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego biorównoważności memantyny (chlorowoderek memantyny) w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej porównaniu do tabletek powlekanych u zdrowych ochotników.	442
Tabela 138. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	442
Tabela 139. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	442
Tabela 140. Opis skali GRADE.	443
Tabela 141. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	443
Tabela 142. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	443
Tabela 143. Formularz ekstrakcji danych z badań.	443

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	222
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w porównaniu do chlorowodorku donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	223
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny lub tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w porównaniu do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	224
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	225
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) chlorowodorku donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	227
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	228

Spis wykresów

Wykres 1. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8], [10].	399
Wykres 2. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	399
Wykres 3. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADCS-ADL ₁₉ (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	400
Wykres 4. Średnia ważona różnica zmiany w skali SIB (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	400

Wykres 5. Średnia ważona różnica zmiany w skali FAST (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].....	401
Wykres 6. Średnia ważona różnica zmiany w skali NPI (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].....	401
Wykres 7. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].....	402
Wykres 8. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADCS-ADL ₁₀ (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].....	402
Wykres 9. Średnia ważona różnica zmiany w skali SIB (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8], [10].	403
Wykres 10. Średnia ważona różnica zmiany w skali MMSE (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8].	403
Wykres 11. Średnia ważona różnica zmiany w skali FAST (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].....	404
Wykres 12. Średnia ważona różnica zmiany w skali NPI (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8], [10].	404
Wykres 13. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	405
Wykres 14. Ryzyko zgonu; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	405
Wykres 15. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].....	406
Wykres 16. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].....	406
Wykres 17. Ryzyko wystąpienia pobudzenia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	407
Wykres 18. Ryzyko wystąpienia zakażenia dróg moczowych; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	407
Wykres 19. Ryzyko wystąpienia bezsenności; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	408
Wykres 20. Ryzyko wystąpienia biegunki; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].	408
Wykres 21. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	409
Wykres 22. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	409
Wykres 23. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	410
Wykres 24. Ryzyko zgonu; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	410
Wykres 25. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	411
Wykres 26. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	411
Wykres 27. Ryzyko wystąpienia pobudzenia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	412
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia bólu głowy; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	412
Wykres 29. Ryzyko wystąpienia zranienia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	413
Wykres 30. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].	413
Wykres 31. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].	414
Wykres 32. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16], [17].	414
Wykres 33. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADAS-cog (analiza LOCF); memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16].	415
Wykres 34. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADAS-cog (analiza LOCF); memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16].	415
Wykres 35. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza LOCF); memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16].	416
Wykres 36. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza LOCF); memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16].	416

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w porównaniu do chlorowodoru donepezylu, rywastygminy oraz placebo/ braku leczenia/ terapii objawowej (BSC) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [417] i *Cochrane Collaboration* [418] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [419]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (S.Ł., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 31.10.-12.06.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

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

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

Tabela 84. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) oraz komparatorów (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

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

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

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 85. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) oraz komparatorów (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).

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

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

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

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

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

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

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań

(badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 86. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2014 rok).

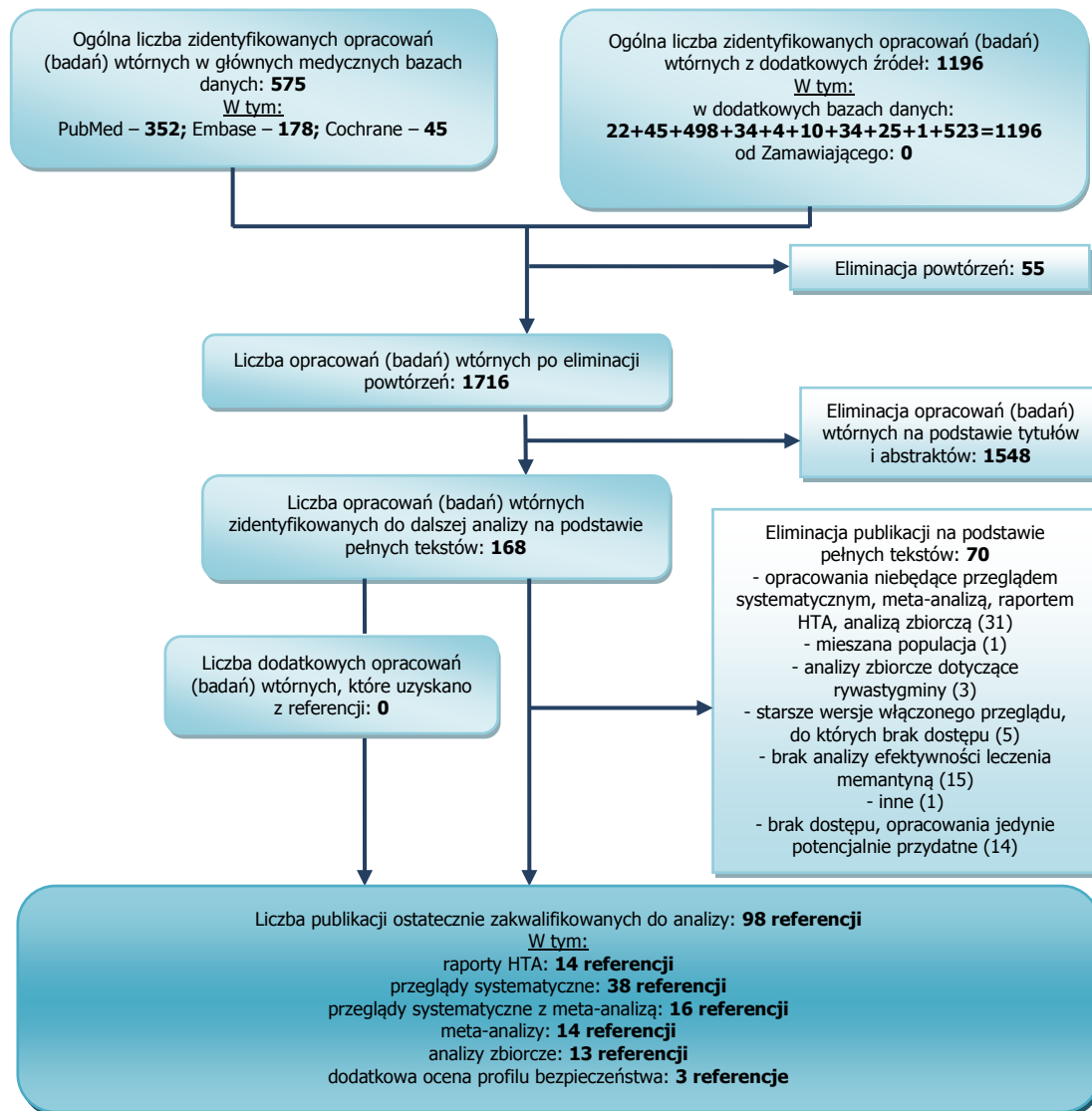
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	22
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	45
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>memantine AND Alzheimer disease</i>	498
Food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

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

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

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

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



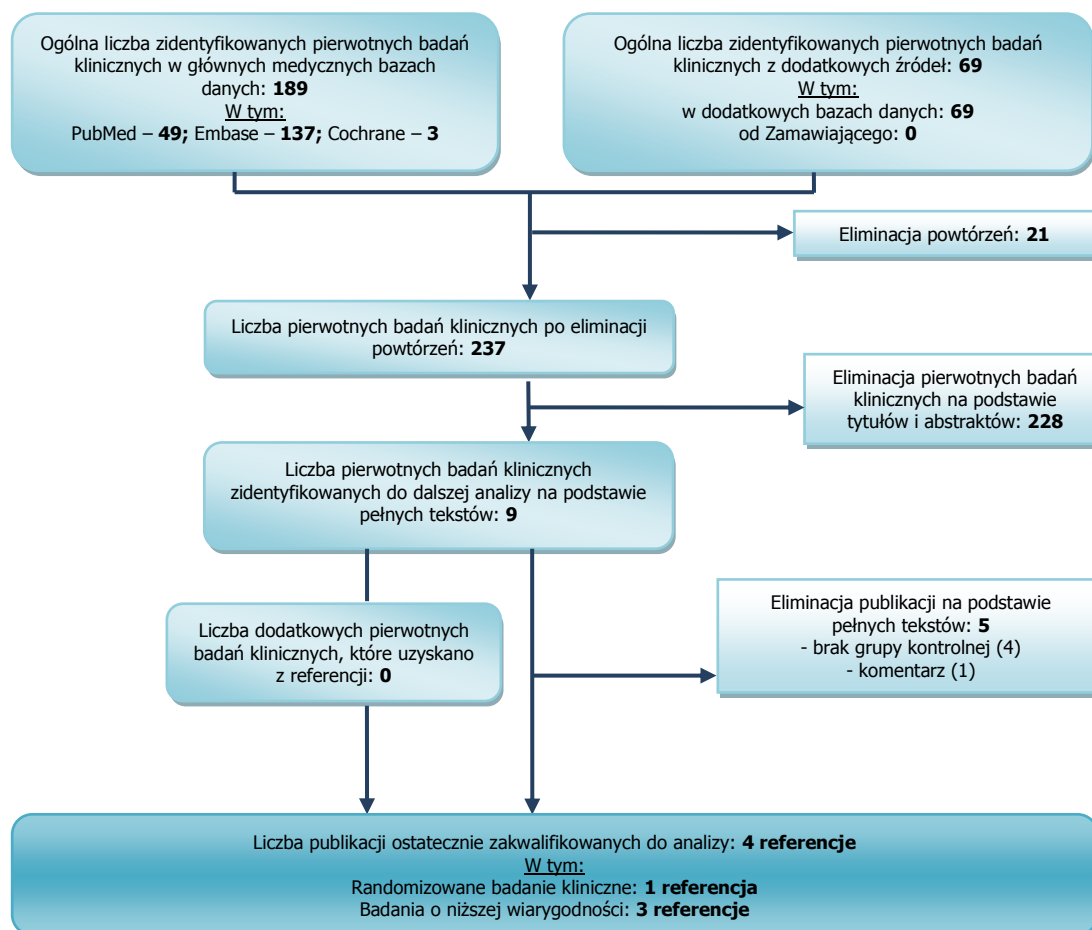
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera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

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

- 12 raportów HTA (opisanych w 14 referencjach) [167]-[180],
- 37 przeglądów systematycznych (opisanych w 38 referencjach) [181]-[218],
- 16 przeglądów systematycznych z meta-analizą [219]-[234],
- 10 meta-analiz (opisanych w 14 referencjach) [235]-[248],
- 13 analiz zbiorczych [249]-[261],

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

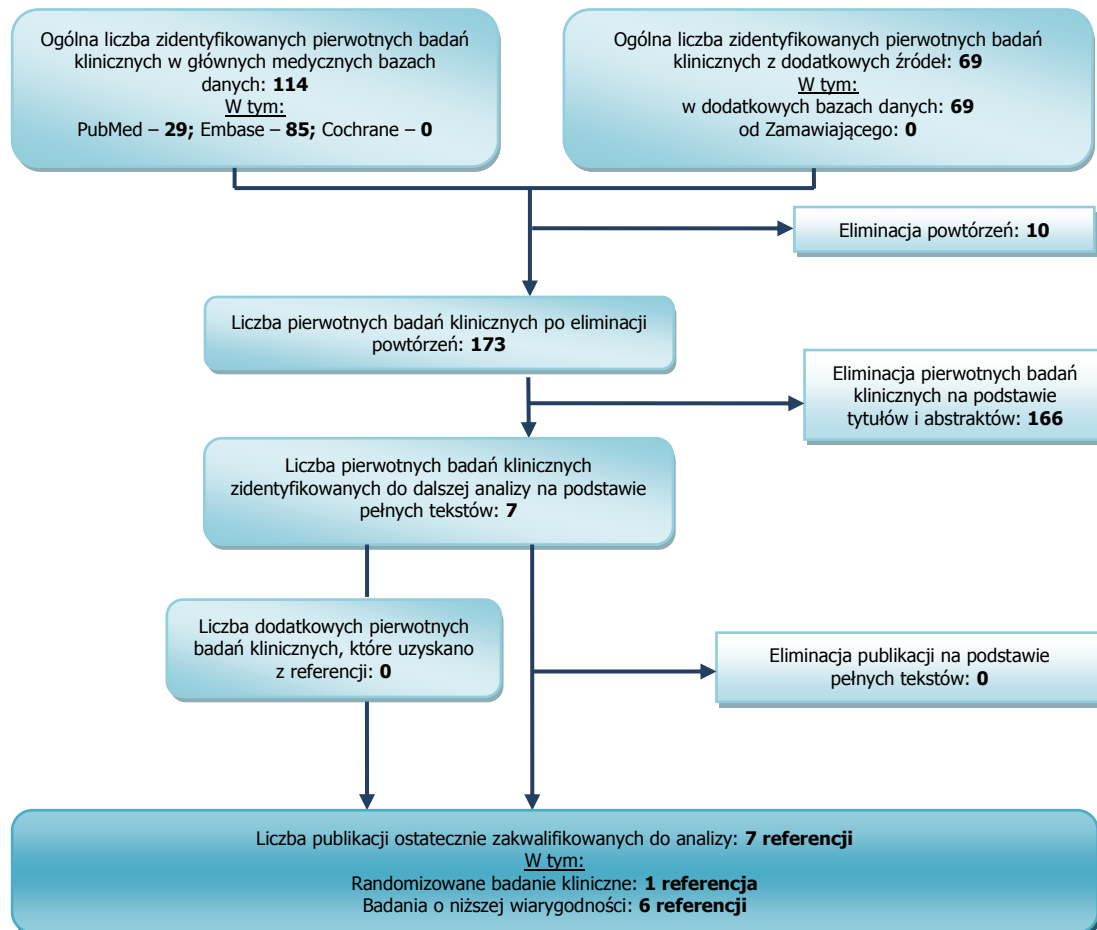
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego memantyny (chlorowoderek memantyny) z donepezylem (chlorowoderek donepezylu)



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

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 1 badanie randomizowane [73], 3 badania o niższej wiarygodności (badanie RCT, którego abstrakt był jedynie w języku angielskim [100], badanie prospektywne z grupą kontrolną [104], badanie retrospektywne z grupą kontrolną [143]).

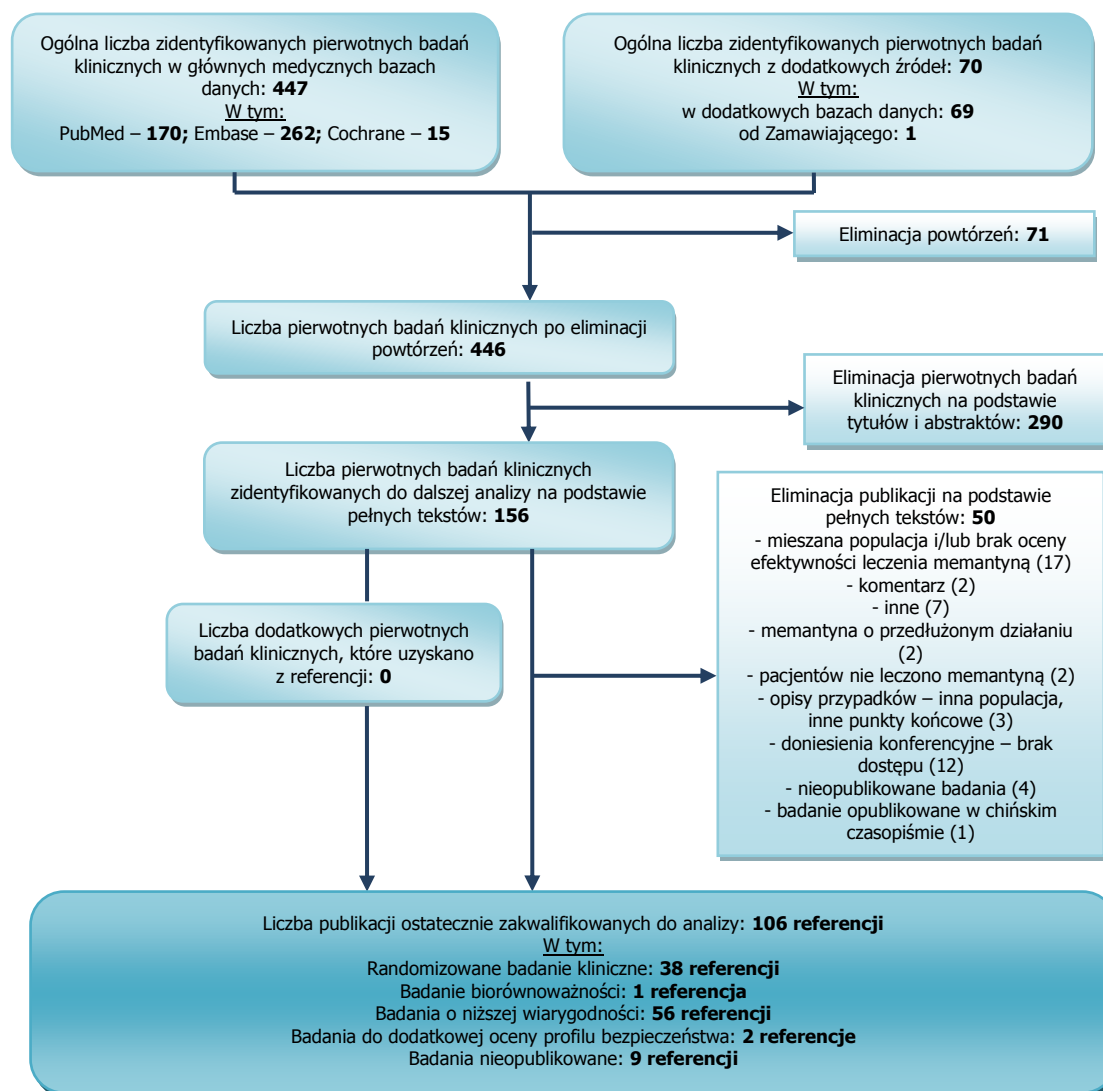
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego memantyny (chlorowoderek memantyny) z rywastygminą



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

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

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



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

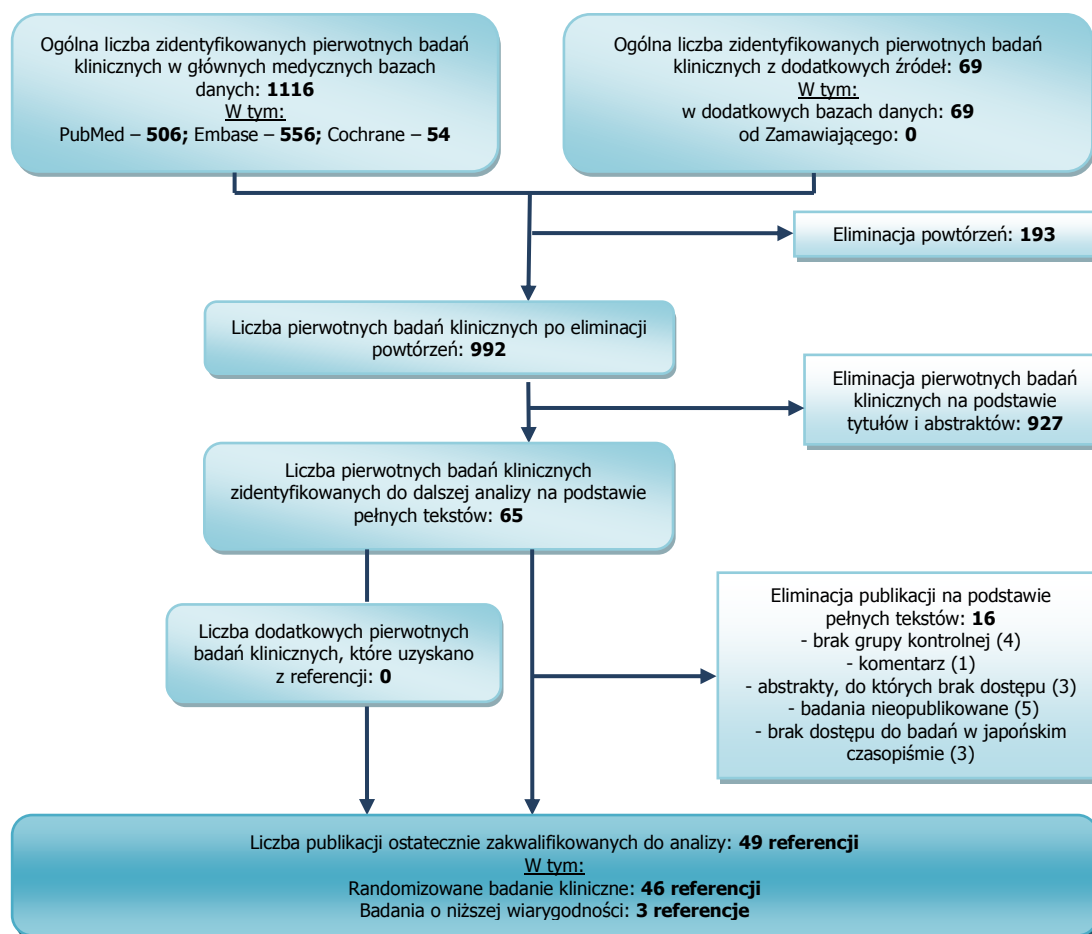
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano badań klinicznych z zastosowaniem memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej w analizowanym wskazaniu. Z tego powodu uwzględniono badanie kliniczne [96] dotyczące biorównoważności memantyny w postaci tabletek

rozpadających się w jamie ustanej w porównaniu do tabletek powlekanych stosowanych w odszukanych badaniach klinicznych.

Zidentyfikowano 70 pierwotnych badań klinicznych z zastosowaniem memantyny w postaci tabletek powlekanych:

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

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

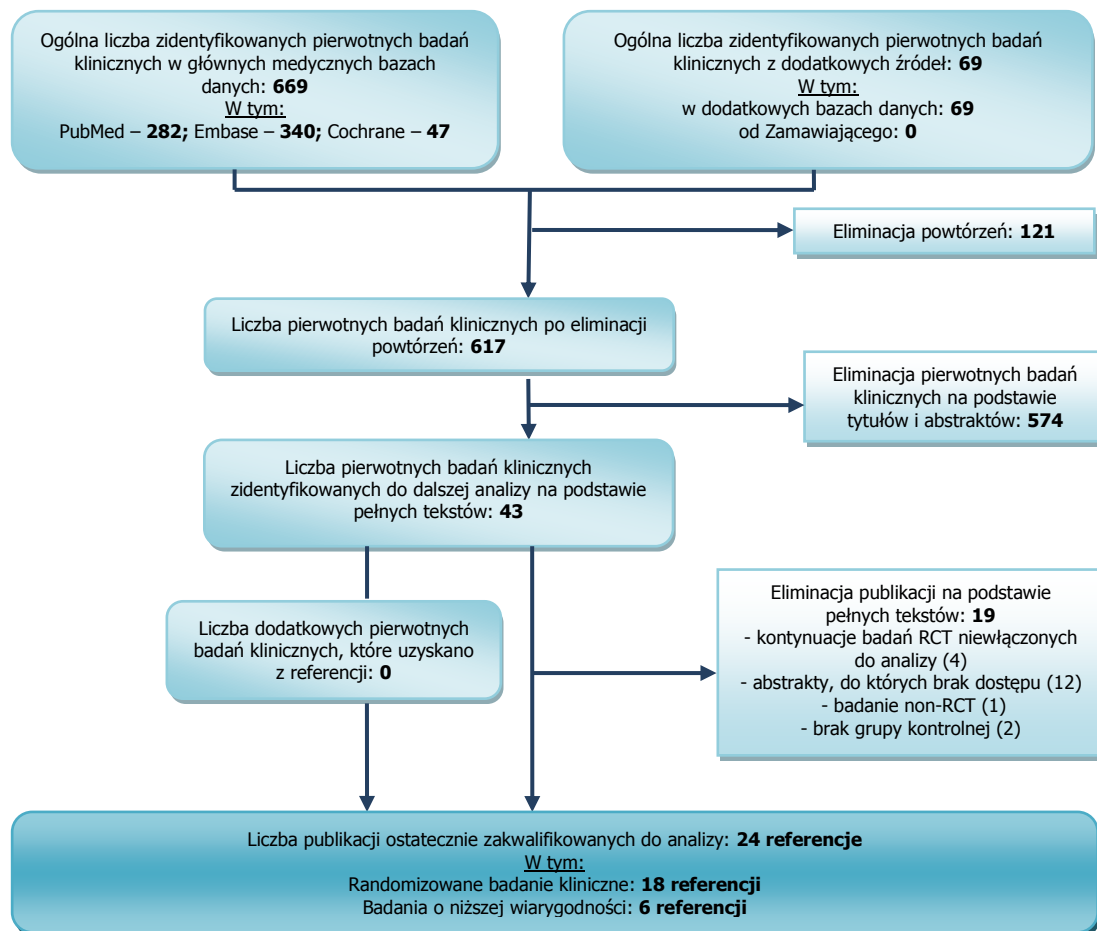


Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) chlorowodorku donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

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

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

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



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

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

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

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu leczniczego Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) oraz komparatora (chlorowodorek donepezylu, rywastygmina, placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których memantynę podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami,
 - w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym nasileniu,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 87. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak dostępu, ale uwzględniono w analizie prawdopodobnie identyczną publikację z innego czasopisma	[266] Ashford i wsp. 2011
Komentarz	[262] Burke i wsp. 2012, [263] Tariot i wsp. 2013
Zdecydowana większość pacjentów z łagodnym nasileniem choroby Alzheimera	[264] Modrego i wsp. 2010, [265] NCT00505167
Mieszana populacja z chorobą Alzheimera o łagodnym nasileniu lub z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi	[297] Schneider i wsp. 2011, [302] Kornhuber i wsp. 2009
Kontynuacja badania z zastosowaniem rywastygminy niewłączonego do analizy	[267] Erkinjuntti i wsp. 2003, [268] Farlow i wsp. 2000, [269] Farlow i wsp. 2001, [412] Ferris i wsp. 2013
Doniesienia konferencyjne/ abstrakty, do których brak dostępu dotyczące zastosowania rywastygminy	[270] Anand i wsp. 2001, [271] Kumar i wsp. 2000, [272] Rosler i wsp. 1997, [273] Brak autorów 2000, [274] Cutler i wsp. 1995, [275] Cutler i wsp. 1995, [307] Lindsay 2000, [308] Hodges 2000, [309] Rossor 2000, [310] Hodges 2001, [311] Rossor 2001, [342] Wolf 2007
Badania non-RCT z zastosowaniem rywastygminy, brak możliwości porównania z memantyną	[276] De Silva i wsp. 2005
Analiza zbiorcza z zastosowaniem rywastygminy	[277] Potkin i wsp. 2002, [278] Farlow i wsp. 2003, [279] Grossberg i wsp. 2004
Memantyna o przedłużonym uwalnianiu	[280] Erder i wsp. 2012, [281] NCT00322153

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak danych dla memantyny	[282] Froelich i wsp. 2009
Mieszana populacja (choroba Alzheimera, choroba naczyń mózgowych, mieszana demencja), badania nie dotyczyły efektywności leczenia, tylko diagnozy, rodzaju przepisywanych leków, stosowania się do zaleceń leczenia	[283] Gil i wsp. 2008, [287] Sonde i wsp. 2013, [288] Borah i wsp. 2010, [296] Gorus i wsp. 2011, [299] Meeuwse i wsp. 2012, [382] Gortelmeyer i wsp. 1992, [383] Pantev i wsp. 1993, [384] Ditzler 1991
Opis przypadku, ale pacjentki ostatecznie nie leczono memantyną	[284] Kyomen i wsp. 2009
Opis przypadku, łagodne nasilenie choroby Alzheimera	[285] Huey i wsp. 2005
Opis przypadku, analiza innych punktów końcowych, nie dotyczących efektywności terapii	[292] Nikisch i wsp. 2008, [293] Ignatov i wsp. 2009
Większości pacjentów (około 80%) nie leczono, tylko 1 pacjenta leczono memantyną, resztę – inhibitorami ChE	[286] Mielke i wsp. 2012
Opracowania wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą lub raportem HTA	[290] Hermann 2007, [314] Wilkinson i wsp. 2012, [315] Doody 2005, [316] Doody 2008, [317] Porsteinsson 2006, [318] Klafki i wsp. 2006, [319] Riepe i wsp. 2006, [320] Evans i wsp. 2004, [321] Mobius i wsp. 2004, [323] Dominguez i wsp. 2011, [324] Tayeb i wsp. 2012, [325] Massoud i wsp. 2011, [326] Lo i wsp. 2011, [327] Popp i wsp. 2011, [328] Mancuso i wsp. 2011, [329] Winslow i wsp. 2011, [330] Frolich 2010, [331] Daiello 2007, [332] Feldman i wsp. 2006, [333] Bright-Long 2006, [334] Muir 2006, [335] Kumar 2006, [336] Prasher i wsp. 2004, [337] Wilcock 2003, [338] Jarvis i wsp. 2003, [339] Mobius 2003, [340] McKeage 2009, [341] Feret i wsp. 2004, [343] Rive i wsp. 2013, [349] Atri i wsp. 2012, [379] Rountree i wsp. 2013
Opracowania wtórne dotyczące mieszanej populacji (mieszana demencja, choroba Alzheimera, choroba naczyń mózgowych)	[322] Langa 2004
Porównanie leczonych pacjentów z nieleczonymi	[289] Bloudek i wsp. 2011
Mieszana populacja (choroba Alzheimera, choroba naczyń mózgowych, z demencją lub bez)	[291] Winblad i wsp. 1999, [295] Hanney i wsp. 2012,
Doniesienie konferencyjne, inne komparatory	[294] Grilova i wsp. 1995
Analizowano inne punkty końcowe (wpływ czynników demograficznych na skuteczność leczenia choroby Alzheimera, ocena nowej skali, programu pomocy)	[298] Hernandez i wsp. 2010, [301] Ferris i wsp. 2009, [411] Reisberg i wsp. 2013
Dotyczy innego leku (reserydonu)	[300] Devanand i wsp. 2012
Dotyczy donepezylu lub rywastygminy, brak grupy kontrolnej	[303] Frolich i wsp. 2002, [304] Wallin i wsp. 2007, [305] Griffith i wsp. 2006, [306] Frolich i wsp. 2002, [312] Cummings i wsp. 2005, [313] Marin i wsp. 2003
Starsze wersje (brak dostępu) przeglądu systematycznego (McShane i wsp. 2006) włączono do AK	[344] Areosa i wsp. 2005, [345] Areosa i wsp. 2005, [346] Areosa i wsp. 2004, [347] Areosa i wsp. 2003, [348] Areosa i wsp. 2003
Opracowania wtórne nieanalizujące efektywności klinicznej memantyny i inhibitorów ChE	[350] Schneider i wsp. 2009, [351] Herrmann i wsp. 2008, [352] Hogan i wsp. 2008, [353] Fillit i wsp. 2006, [354] Bereczki i wsp. 2009, [355] Molnar i wsp. 2009, [356] Raport AHQR 2010, [358] Ihl i wsp. 2012, [359] Geldmacher 2007, [360] Gold 2007, [361] Caltagirone i wsp. 2005, [362] Seitz i wsp. 2011, [373] O'Brien i wsp. 2011, [374] Burns i wsp. 2006, [375] Schmidt i wsp. 2010
Monografia memantyny, brak dostępu	[357] Sangha 2004
Opracowania wtórne, w przypadku których brak danych czy są przeglądami systematycznymi, meta-analizami, analizami zbiorczymi lub raportami HTA, z powodu braku dostępu	[363] Ruther i wsp. 2012, [364] Naglie 2007, [365] Cosman i wsp. 2007, [366] Linger i wsp. 2006, [367] Farlow 2005, [368] Schneider 2013, [369] Ballard i wsp. 2013, [370] Schwarz i wsp. 2012, [371] Voigt-Radloff i wsp. 2011, [372] Herrmann i wsp. 2011, [376] Ballard i wsp. 2009, [377] Bullock 2006, [378] Mobius i wsp. 2004, [380] Bianchetti i wsp. 2006
Doniesienia konferencyjne/ abstrakty, do których brak dostępu dotyczące zastosowania memantyny	Peskind i wsp. 2004 [385], Winblad i wsp. 2004 [389], Bakchine i wsp. 2005 [390], Potkin i wsp. 2004 [391], Pass i wsp. 2004 [392], Patel i wsp. 2004 [393], Shua-Haim i wsp. 2004 [394], Homma i wsp. 2007 [397], [413] Saxton i wsp. 2008, [414] Saxton i wsp. 2009, [415] Miller i wsp. 2010, [416] Hofbauer i wsp. 2010
Badania nieopublikowane dotyczące zastosowania memantyny	[386] MRZ-9104, [387] MRZ-9105, [388] MRZ-9206, [395] FLI 2003, [396] FLI 2008, [398] FLI, [399] Lundbeck
Badanie dotyczące zastosowania memantyny opublikowane w czasopiśmie chińskim – brak dostępu	[381] Chen i wsp. 2007
Doniesienia konferencyjne/ abstrakty, do których brak dostępu	[403] Nunez i wsp. 2003, [404] Rogers i wsp. 1997, [405]

Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
dotyczące zastosowania donepezylu	Johanssen i wsp. 2003
Badania nieopublikowane dotyczące zastosowania donepezylu	[406] Pfizer 2009, [407] Pfizer 2006, [408] Brak autorów 2000, [409] Bhakri 2000, [410] Richardson i wsp. 2004
Badanie dotyczące zastosowania donepezylu opublikowane w czasopiśmie japońskim – brak dostępu	[400] Homma i wsp. 1998, [401] Homma i wsp. 1998, [402] Homma i wsp. 1998

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) oraz charakterystyki komparatorów (chlorowoderek donepezylu, rywastygmina) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [420].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 88. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[1]-[2] Howard i wsp. 2012, [3] Jones et al. 2009, [4] Howard i wsp. 2011, [5] NCT00866060	RCT (randomizacja prosta pierwszych 80 pacjentów, następnie metoda minimalizacji w celu likwidacji braku równowagi czynników prognostycznych, stratyfikacja w odniesieniu do: ośrodka, wieku, czasu trwania leczenia donepezylem przy randomizacji, wyniku SMMSE), podwójnie zamaskowane (podobny wygląd tabletek memantyny, donepezylu i placebo), fazy IV, wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków uczestniczyło), w układzie równoległym, typu IIA [^] , brak danych jakiego typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> . Czas trwania badania: luty 2008 – marzec 2010. Sponsor: UK Medical Research Council, Alzheimer's Society. Badanie opublikowane.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + placebo N=76 (zrandomizowani), N=74 (populacja ITT), N=51 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: placebo + placebo N=73 (zrandomizowani), N=72 (populacja ITT), N=55 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: donepezyl + placebo N=73 (zrandomizowani), N=73 (populacja ITT), N=54 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: donepezyl + memantyna N=73 (zrandomizowani), N=72 (populacja ITT), N=58 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę + placebo (w ciągu 1.-4. tygodnia stosowano donepezyl w dawce 5 mg/dobę, w 1. tygodniu rozpoczęto podawanie memantyny w dawce 5 mg/dobę, dawkę zwiększano o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki 20 mg/dobę w 4. tygodniu). Grupa kontrolna: placebo (w ciągu 1.-4. tygodnia stosowano donepezyl w dawce 5 mg/dobę) + placebo . Grupa kontrolna: donepezyl (tabletki) w dawce 10 mg/dobę + placebo . Grupa kontrolna: donepezyl + memantyna (tabletki; kontynuacja leczenia donepezylem w dawce 10 mg/dobę i rozpoczęcie terapii memantyna w 1. tygodniu w dawce 5 mg/dobę, dawkę zwiększano o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki 20 mg/dobę w 4. tygodniu).	<u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie.	Grupa badana: memantyna n=25 (32,9%*). Grupa kontrolna: placebo n=18 (26,7%*). Grupa kontrolna: donepezyl n=19 (26,0%*). Grupa kontrolna: donepezyl + memantyna n=15 (20,5%*). Łącznie: 77/295 osób (26,1%*).	- ocena w skali SMMSE (ang. <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>) i w skali BADLS (ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>) <u>[główne punkty końcowe badania]</u> , - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali DEMQOL-Proxy (ang. <i>Dementia Quality of Life</i>), GHQ-12 (ang. <i>General Health Questionnaire 12</i>), Profil bezpieczeństwa <u>[pozostałe punkty końcowe badania]</u> .	<u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów dla diagnozy prawdopodobnej lub możliwej choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, - stosowanie donepezylu przez ≥ 3 miesiące, w dawce 10 mg/dobę przez ≥ 6 tygodni, - uzyskanie 5-13 punktów w skali SMMSE, - możliwość zmiany leku u pacjenta (np. zaprzestania stosowania donepezylu lub rozpoczęcia stosowania memantyny) zgodnie z rekomendacjami NICE, - osoby, których opiekunowie mieszkali z nimi lub odwiedzali codziennie, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów lub ich opiekunów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciężka lub niestabilna choroba, - stosowanie memantyny, - podejrzenie niestosowania się do zaleceń terapii.

	<p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PP (brak definicji).</p>				
<p>[6] Reisberg i wsp. 2003, [7] Rieve i wsp. 2004 kontynuacja badania - [97] Reisberg i wsp. 2006</p>	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania), wieloośrodkowe (32 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: sierpień 1998 – kwiecień 1999. Sponsor: Merz Pharmaceuticals. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=126 (zrandomizowani, populacja ITT). Grupa kontrolna: placebo N=126 (zrandomizowani, populacja ITT). Kontynuacja badania: Grupa badana: memantyna -> memantyna N=95 (populacja bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: placebo -> memantyna N=80 (populacja bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania. W kontynuacji badania skuteczność kliniczną oceniano w ramach analizy OCA (ang. <i>Observed Cases Analysis</i>) – wszyscy pacjenci włączeni do kontynuacji badania. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w trakcie kontynuacji badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 28 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni.</p> <p>Kontynuacja badania: <u>okres leczenia:</u> 24 tygodnie <u>okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=29 (23,0%*); Grupa kontrolna: placebo n=42 (33,3%*); Łącznie: 71/252 osób (28,2%*);</p> <p>Kontynuacja badania: grupa badana: memantyna -> memantyna n=29 (31%); grupa kontrolna: placebo -> memantyna n=9 (11%); Łącznie: 38/175 osób (21,7%*);</p>	<p>- ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), - ocena w skali ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i>), <u>[główne punkty końcowe badania]</u> - ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>) - ocena w skali FAS (ang. <i>Functional Assessment Staging scale</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>), - profil bezpieczeństwa <u>[pozostałe punkty końcowe badania]</u>.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 3-14 punktów w skali MMSE, 5-6 stadium choroby wg skali GDS, faza $\geq 6a$ wg skali FAS, wskazujące na występowanie problemów z wykonaniem ≥ 1 podstawowej czynności związanej z codziennym życiem, - wiek ≥ 50 lat, - pacjenci mieli godnych zaufania opiekunów, - wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu z ostatnich 12 miesięcy, - dopuszczalne było stosowanie leków przeciwdepresyjnych, jeśli przyjmowane były w stałej dawce przez ≥ 2 miesiące oraz wdzian chloralu jako lek uspokajający lub nasenny, ale nie w ciągu doby przed oceną wyników pacjenta, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów i ich opiekunów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowaną demencją naczyniową, demencją lub klinicznie istotną chorobą neurologiczną spowodowaną inną chorobą od choroby Alzheimera, - ciężka depresja, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - klinicznie istotna choroba współistniejąca lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, - stosowanie leków: przeciwpadaczkowych, przeciwparkinsonowskich, nasennych, anksjolitycznych, neuroleptycznych, cholinomimetycznych lub leków eksperymentalnych.</p>
<p>[8] Wang i wsp. 2013 [9] NCT00800709</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania), jednoośrodkowe (1 ośrodek w Chinach), w układzie</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=13 (zrandomizowani, populacja ITT), N=11 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: placebo N=13 (zrandomizowani, populacja ITT), N=11 (populacja analizowana),</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=2 (15,4%*); Grupa kontrolna: placebo n=2 (15,4%*); Łącznie: 4/26 osób (15,4%*);</p>	<p>- ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>) <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali ADAS-Cog (ang. <i>Alzheimer Disease</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera, - uzyskanie 4-20 punktów w skali MMSE, - wiek ≥ 50 lat, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko</p>

	<p>równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: październik 2008 – grudzień 2010. Sponsor: Shanghai Science and Technology Committee, China Ministry of Science and Technology, National Natural Science Foundation of China, Lundbeck A/S. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano w okresie 4 tygodni do dawki 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji PP (brak definicji).</p>			<p><i>Assessment Scale - Cognitive</i>, - ocena w skali NIP (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - pomiary metodą FDG-PET miejscowego tempa metabolizmu mózgowego glukozy, - pomiary stężenia amyloidu β (Aβ) i białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym <u>[pozostałe punkty końcowe badania]</u>.</p>	<p>niedokrwienia mózgu, - ciśnienie tętnicze skurczowe 95-160 Hg, ciśnienie tętnicze rozkurczowe 60-95 Hg, - obecność godnego zaufania opiekuna, - brak cukrzycy, zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, istotna klinicznie choroba systemowa, zaburzenia psychiczne, napady padaczkowe, ciężkie urazy mózgu, które mogłyby wpływać na funkcjonowanie mózgu, w tym również zdolności poznawcze lub istotne klinicznie zmiany w mózgu widoczne w rezonansie magnetycznym, - nie więcej niż 1 ognisko niedokrwienne widoczne w rezonansie magnetycznym, - nie stosowanie zarejestrowanych ani eksperymentalnych leków przeciw demencji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.</p>
<p>[10] Van Dyck i wsp. 2007</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania), wieloośrodkowe (35 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: czerwiec 2001 – kwiecień 2003. Sponsor: Forest Laboratories Inc. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=178 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=171 (populacja ITT). Grupa kontrolna: placebo N=172 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=165 (populacja ITT). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano w okresie 4 tygodni do dawki 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Pierwsze 1-2 tygodnie to faza pojedynczo zamaskowana. Dostosowanie dawki memantyny możliwe było między 3-8 tygodniem w przypadku występowania działań niepożądanych. Pacjenci, którzy nie tolerowali dawki 20 mg/dobę do końca 8. tygodnia byli wycofywani z udziału w badaniu. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, dla których jest co najmniej 1 pomiar głównego punktu końcowego (ocena w skali SIB lub ADCS-ADL₁₉), przeprowadzono analizy LOCF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) i OC (ang. <i>Observed Cases</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=44 (24,7%). Grupa kontrolna: placebo n=46 (26,7%). łącznie: 90/350 osób (25,7%*).</p>	<p>- ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living</i>) <u>[główne punkty końcowe badania]</u> - ocena w skali CIBIC-plus (ang. <i>Clinician's Impression-Based Impression of Change</i>), - ocena w skali NIP (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging Tool</i>), - ocena w skali BGP (ang. <i>Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</i>), - ocena w skali RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>), - profil bezpieczeństwa <u>[pozostałe punkty końcowe badania]</u>.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 5-14 punktów w skali MMSE, - wiek \geq 50 lat, - potwierdzenie diagnozy choroby Alzheimera na podstawie wyników tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonanego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - godny zaufania opiekun nadzorujący stosowanie się przez pacjenta do zaleceń dotyczących przyjmowania leków i towarzyszący w trakcie wizyt kontrolnych, - zdolność do przemieszczania się pacjenta, - zdolność widzenia i słyszenia na poziomie umożliwiającym udział w testach, - stabilny stan medyczny pacjenta, - dopuszczalne było stosowanie następujących leków w stabilnych dawkach: przeciw nadciśnieniu, przeciwzapalnych, diuretyków, środków przeczyszczających, antydepresantów, atypowych leków przeciwpsychotycznych, tokoferolu, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - klinicznie istotna i aktywna choroba płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych lub sercowo-naczyniowa, - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego,</p>

		<p>Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku w fazie podwójnie zamaskowanej.</p>				<ul style="list-style-type: none"> - objawy choroby psychicznej lub neurologicznej innej od choroby Alzheimera, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - rozpoznanie urożeń lub majaczeń według kryteriów DSM-IV, <ul style="list-style-type: none"> - aktywna choroba nowotworowa, - w wywiadzie uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 10 lat, <ul style="list-style-type: none"> - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w ciągu najbliższych 6 miesięcy, - wcześniejsze leczenie memantyną, - stosowanie leku eksperymentalnego w ciągu ostatnich 30 dni lub w czasie trwania 5 jego okresów półtrwania (zależnie od tego co nastąpiło wcześniej) przed włączeniem do badania, - kobiety co najmniej 2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji, - stosowanie inhibitorów ChE w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania.
<p>[11] Peskind i wsp. 2006, [12] Pomara i wsp. 2006, kontynuacja badania – [98] Ott i wsp. 2006</p>	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (tabletki identyczne w wyglądzie), wieloośrodkowe (42 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: październik 2001 – czerwiec 2003. Sponsor: Forest Laboratories, Inc., New York, NY. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=201 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=196 (populacja ITT). Grupa kontrolna: placebo N=202 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=198 (populacja ITT). Kontynuacja badania: Grupa badana: memantyna -> memantyna N=154 – faza A, N=147 (populacja bezpieczeństwa), N=138 (populacja ITT) – faza B. Grupa kontrolna: placebo -> memantyna N=160 – faza A, N=154 (populacja bezpieczeństwa), N=150 (populacja ITT) – faza B. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do dawki 20 mg/dobę w 22. dniu trwania badania, podawanej w 2 dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Przez pierwsze 7-14 dni badanie było pojedynczo zamaskowane, następnie rozpoczęła się 24-tygodniowa faza podwójnie</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie. Kontynuacja badania: <u>okres leczenia:</u> 28 tygodni (8 tygodni faza A, 20 tygodnia faza B) <u>okres obserwacji:</u> 28 tygodni (8 tygodni faza A, 20 tygodnia faza B).</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=36 (17,9%*). Grupa kontrolna: placebo n=35 (17,3%*). Łącznie: 71/403 osób (17,6%*).</p> <p>Kontynuacja badania: grupa badana: memantyna -> memantyna n=33 (21,4%*). grupa kontrolna: placebo -> memantyna n=17 (10,6%*). Łącznie: 50/314 osób (15,9%*).</p>	<p>- ocena w skali ADAS-Cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale - Cognitive</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) [<u>główne punkty końcowe badania</u>] - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₂₃ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i>), - profil bezpieczeństwa [<u>pozostałe punkty końcowe badania</u>].</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-22 punktów w skali MMSE, - wiek ≥50 lat, - wyniki obrazowania mózgu (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) wykonana w ciągu ostatnich 12 miesięcy potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera, - godny zaufania opiekun uczestniczący w wizytach kontrolnych i nadzorujący przyjmowanie leków przez pacjenta, - uzyskanie ≥22 punktów w skali MADRS (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>) oceniającej nasilenie depresji, - zdolność do przemieszczania się, - widzenie i słyszenie umożliwiające pacjentowi uczestniczenie w testach, - stabilny stan zdrowia, - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie leków: przeciw nadciśnieniu tętniczemu, przeciwzapalnych, directyków, przeciwdepresyjnych, rysperydonu, olanzapiny, miłorzębu japońskiego (<i>Ginkgo biloba</i>), żeń-szenia i tokoferolu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - klinicznie istotne i aktywne schorzenia: płuc,</p>

		<p>zamaskowana.</p> <p>Kontynuacja badania: pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu w fazie podwójnie zamaskowanej z powodu działań niepożądanych mogli wejść do kontynuacji badania po przejściu fazy wypłukania trwającej 3-7 dni, pacjentom stopniowo zwiększano dawkę memantyny co tydzień o 5 mg/dobę, rozpoczynając od dawki od 5 mg/dobę, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, w przypadku nietolerancji dawki 20 mg/dobę, można ją było zredukować do dawki 10 mg/dobę (dawka minimalna).</p> <p>W fazie A (RCT i podwójnie zamaskowanej) pacjentów podzielono na 4 grupy:</p> <p>A – zwiększanie dawki w okresie 4 tygodni, podawanie memantyny w 2 dawkach, n=77, B – zwiększanie dawki w okresie 8 tygodni, podawanie memantyny w 1 dawce, n=75, C – kontynuowanie podawania memantyny w 2 dawkach, n=77, D – kontynuowanie podawania memantyny w 1 dawce, n=72.</p> <p>Grupy A i B były wcześniej zrandomizowane do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, a grupy C i D do grupy badanej leczonej memantyną.</p> <p>W fazie B otwartej badania wszyscy otrzymywali memantynę w dawce 20 mg/dobę podawaną w 2 dawkach.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus.</p> <p>Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p>				<p>układu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych lub serowo-naczyniowe,</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - zaburzenia psychiczne lub neurologiczne inne od choroby Alzheimera, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - urojenia lub majaczenia (zdefiniowane według kryteriów DSM-IV), - choroba nowotworowa niedawno lub aktualnie leczona lub objawy świadczące o aktywnej chorobie, - stosowanie nueroleptyków w postaci depot w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - pozytywny wynik testu próbki moczu na obecność zakazanych leków, - alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 10 lat, - wcześniejsze leczenie memantyną, - stosowanie inhibitorów ChE lub leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, - niechęć lub niezdolność przestrzegania schematu wizyt kontrolnych lub innych wymagań protokołu badania, - kobiety ≥2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji. <p>Kontynuacja badania</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ukończenie udziału w fazie podwójnie zamaskowanej badania, - prawidłowe wyniki badań lekarski po zakończeniu fazy zamaskowanej badania w 24. tygodniu, - zdolność widzenia i słyszenia umożliwiającą udział w testach. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych lub EKG, - aktywne schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych, serowo-naczyniowe lub choroba nowotworowa, - objawy zaburzeń psychicznych lub neurologicznych lub demencji z towarzyszącymi omamami lub majaczeniem wg kryteriów DSM-IV lub inna choroba organiczna, - zaburzenia ciśnienia tętniczego krwi: nadciśnienie lub niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi >180 mm Hg lub <90 mm Hg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi >105 mm Hg lub <50 mm Hg),
--	--	--	--	--	--	--

<p>[13] Bakchine i wsp. 2008, [14] Bakchine i wsp. 2007</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (tabletki identyczne w wyglądzie, smaku i zapachu), wieloośrodkowe (65 ośrodków w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Litwie, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: maj 2002 – wrzesień 2003. Sponsor: H. Lundbeck A/S. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=318 (zrandomizowani, populacja APTS, populacja bezpieczeństwa), N=310 (populacja FAS), N=268 (populacja CS24). Grupa kontrolna: placebo N=152 (zrandomizowani, populacja APTS, populacja bezpieczeństwa), N=151 (populacja FAS), N=135 (populacja CS24). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do dawki 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 3 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Populacja APTS (ang. <i>All Patients Treated Set</i>) zdefiniowana jako populację wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji APTS, którzy mają co najmniej 1 pomiar w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus oraz w populacji CS24 (ang. <i>24 week Completers Set</i>) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji FAS, którzy przyjmowali lek przez 24 tygodnie trwania badania i mają pomiary w skali ADAS-cog lub CIBIC-Plus przeprowadzone w czasie wizyty kontrolnej w 24. tygodniu trwania badania. Populację bezpieczeństwa zdefiniowano (jak populację APTS) jako wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=47 (14,8%). Grupa kontrolna: placebo n=14 (9,2%). Łącznie: 4/26 osób (13%*).</p>	<p>- ocena w skali ADAS-Cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale - Cognitive</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) [<u>główne punkty końcowe badania</u>] - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₂₃ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i>), - profil bezpieczeństwa [<u>pozostałe punkty końcowe badania</u>].</p>	<p>- alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w przebiegu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie inhibitorów ChE. <u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera, - wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera wykonanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - wiek ≥50 lat, - uzyskanie 11-23 punktów w skali MMSE, - godny zaufania opiekun uczestniczący w wizytach kontrolnych pacjenta, - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu, - w przypadku wcześniejszego stosowania inhibitorów ChE, konieczne było przerwanie ich stosowania ≥30 dni przed włączeniem do badania, - dopuszczalne było stosowanie: inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, leków przeciwwzpalnych, β-blokerów, insuliny, blokerów receptora H2, jeśli były one przyjmowane w stałej dawce przez ≥3 miesiące przed włączeniem do badania i w czasie jego trwania, - dopuszczalne było stosowanie: witaminy E, kofeiny, leków przeciwpsychotycznych atypowych (rysperydon ≤2 mg/dobę, olanzapina ≤10 mg/dobę lub kwetapina ≤100 mg/dobę), jeśli były one przyjmowane w stałej dawce przez ≥30 dni przed włączeniem do badania i w czasie jego trwania, - leków przeciwpsychotycznych atypowych nie można było stosować w ciągu 3 dni przed wizytą kontrolną, - dopuszczalne było przewlekłe stosowanie jedynie nieopiodowych leków przeciwbólowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - demencja naczyniowa, demencja lub klinicznie istotna choroba neurologiczna inna od choroby Alzheimera, - ciężka depresja lub >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - współistniejące klinicznie istotne schorzenia lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, - stosowanie leków: przeciwkonwulsyjnych,</p>
---	--	--	--	---	--	--

						przeciwparkinsonowskich, przeciwpyschotycznych klasycznych i w postaci depot, anksjolitycznych, nasennych, przeciwdepresantów niebędących selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorów ChE lub leków eksperymentalnych.
[15] Schmidt i wsp. 2008	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd tabletek), jednoosrodkowe (1 ośrodek w Austrii), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: marzec 2003 – sierpień 2005.</p> <p>Sponsor: Merz Pharma Austria GmbH.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p>Choroba Alzheimer'a o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna N=18 (populacja ITT).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=18 (populacja ITT).</p> <p>Zrandomizowano 37 pacjentów, 1 pacjent doświadczył klaustrofobii w trakcie badania MRI, nie otrzymał leku i został wykluczony.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (dawkę memantyny stopniowo zwiększano do dawki 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (brak definicji).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=5 (27,8%*).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo n=7 (38,9%*).</p> <p>Łącznie: 12/37 osób (33%*).</p>	<p>- zmiana objętości mózgu oraz hipokampa,</p> <p>- lokalne zmiany stężenia NAA N-acetyloasparaginian), cholinyl i MI (mioinozytolu),</p> <p>- całkowita i lokalna zmiana tempa metabolizmu glukozy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimer'a, - uzyskanie ≤ 4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - uzyskanie 14-22 punktów w skali MMSE, - pacjenci, u których inhibitory ChE okazały się nieskuteczne lub nie były tolerowane oraz pacjenci z wynikiem >14 w skali MMSE, co wykluczało ich z leczenia innymi zarejestrowanymi lekami przeciw demencji, gdy przerwali stosowanie inhibitorów ChE, - pogorszenie stanu pacjenta (czyli uzyskanie <15 punktów w skali MMSE) dopuszczało możliwość zamiany placebo na memantynę (w sumie 3 przypadki w grupie kontrolnej otrzymującej placebo), - stosowanie inhibitorów ChE powinno zostać zakończone ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania, - dobry stan zdrowia, zdolności do przemieszczania się oraz widzenie i słyszenie pacjentów pozwalające na udział w testach, - udział w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), - dopuszczalne było stosowanie leków przyjmowanych w stałej dawce przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania: atypowe neuroleptyki w niskich dawkach, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, nieaktywne ośrodkowo leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu, leki przeciwzapalne, leki przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe, leki przeczyszczające, diuretyki, leki uspakajające lub nasenne, - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie memantyny przy włączeniu do badania lub przerwanie jej stosowania w trakcie badania, - zaburzenia psychiczne inne od choroby Alzheimer'a, - zaburzenia mózgowo-naczyniowe, - niestabilny stan zdrowia,

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



						- stosowanie leków: przeciwkonwulsyjnych, przeciwparkinsonowskich, barbituranów oraz miłorzębu japońskiego (Gingko biloba), leki nootropowe, ogólnie działające kortykosteroidy, insulina.
[16] Rogers i wsp. 1998	RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania), wieloośrodkowe (20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA ⁺ , typu <i>superiority</i> . Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Eisai Inc., Teaneck N.J. USA, Eisai Co. Ltd. Tokyo, Japonia. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=154 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=157 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: placebo N=162 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: donepezyl (tabletki) w dawce 5 lub 10 mg/dobę (leczenie donepezylem rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę przez pierwszy tydzień, następnie dawkę zwiększano do 10 mg/dobę, w 1 dawce). Grupa kontrolna: placebo . Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, dla których są dostępne wszystkie wymagane wstępne pomiary i mają co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu leczenia. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono również dla populacji FEP (ang. <i>Fully Evaluable Population</i>) zdefiniowanej jako pacjenci, którzy ukończyli udział w trwającej 24 tygodnie fazie podwójnie zamaskowanej badania, przyjmując co najmniej 80% zaplanowanych dawek leku, i którzy odbyli co najmniej 2 wizyty kontrolne w fazie podwójnie zamaskowanej oraz nie naruszyli znacząco wymagań protokołu badania. Brak definicji populacji bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni (24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej + 6 tygodni fazy wypłukania pojedynczo zamaskowanej).	Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) n=23 (15%*). Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) n=50 (32%*). Grupa kontrolna: placebo n=32 (20%*). Łącznie: 105/473 osób (22,2%*).	- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview Based Assessment of Change</i>), [<u>główne punkty końcowe badania</u>] - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), - ocena jakości życia, - profil bezpieczeństwa [<u>dodatkowe punkty końcowe badania</u>]	<u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-III, - brak klinicznych objawów wskazujących na inną przyczynę demencji niż choroba Alzheimera, - wiek ≥50 lat, - brak chorób endokrynnych, w tym cukrzycy insulino-zależnej, - brak astmy i obturacyjnej choroby płuc, - brak klinicznie istotnej niekontrolowanej choroby przewodu pokarmowego, wątroby lub sercowo-naczyniowej, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - nasilenie demencji w skali CDR 1-2, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na inhibitory ChE, - stosowanie takryny i/lub innych eksperymentalnych leków w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania, - stosowanie leków antycholinergicznym, antykonwulsantów, antydepresantów, leków przeciwpsychotycznych, leków wpływających na aktywność ośrodkowego układu nerwowego.
[17] Krishnan i wsp. 2003	RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd tabletek), wieloośrodkowe (3 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: donepezyl N=34 (populacja ITT, bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: placebo N=33 (populacja ITT, bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: donepezyl (tabletki) w dawce	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni (24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej + 6 tygodni	Grupa badana: donepezyl n=6 (17,6%*). Grupa kontrolna: placebo n=10 (30,3%*). Łącznie: 16/67 osób (23,9%*).	- średnia % zmiana w stężeniu NAA względem wartości wstępnych [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease</i>	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - nasilenie demencji w skali CDR 1-2, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - uzyskanie ≤4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia

	<p>układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Eisai Inc., Teanek N.J., Pfizer Inc. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>10 mg/dobę (leczenie donepezylem rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę przez 28 dni, następnie dawkę zwiększono do 10 mg/dobę, w 1 dawce). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, dla których są dostępne wymagane wstępne pomiary i mają pomiary wykonane po rozpoczęciu leczenia.</p>	<p>fazy wyptukania pojedynczo zamaskowanej).</p>		<p><i>Assessment Scale</i>), - objętość hipokampa, - stężenie MI w mózgu, - profil bezpieczeństwa [<u>dotatkowe punkty końcowe badania</u>]</p>	<p>mózgu, - dobry ogólny stan zdrowia, - pacjenci zdolni do poruszania się, - widzenie i słyszenie umożliwiające udział w testach, - zdolność do uczestniczenia w badaniu rezonansu magnetycznego, - kobiety co najmniej 2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zdiagnozowane zaburzenia psychiatryczne inne od choroby Alzheimera, - choroba naczyniowo-mózgowa, - niestabilny stan medyczny, - stosowanie leków psychotropowych.</p>
[18] Homma i wsp. 2000	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania), wieloośrodkowe (54 ośrodki w Japonii), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: donepezyl N=134 (populacja ITT), N=116 (populacja PC), N=136 (populacja bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: placebo N=129 (populacja ITT), N=112 (populacja PC), N=131 (populacja bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: donepezyl (tabletki) w dawce 5 mg/dobę (leczenie donepezylem rozpoczęto od dawki 3 mg/dobę przez 1. tydzień, następnie dawkę zwiększono do 5 mg/dobę, w 1 dawce). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali zgodę na udział w badaniu, zostali poddani badaniu co najmniej 1 raz po rozpoczęciu leczenia i mają pomiary skuteczności leczenia oraz w populacji PC (ang. <i>Protocole-Compatible</i>) zdefiniowanej jako pacjenci, którzy wypełnili wymagania protokołu badania. Brak definicji populacji bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: donepezyl n=20 (14,7%*); Grupa kontrolna: placebo n=19 (14,5%*); Łącznie: 39/267 osób (14,6%*).</p>	<p>- ocena w skali ADAS-J-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i> – wersja japońska), - ocena w skali J-CGIC (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i> – wersja japońska), [<u>główne punkty końcowe badania</u>] - ocena w skali CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), - ocena w skali MENFIS (ang. <i>Mental Function Impairment Scale</i>), - ocena w skali CMCS (ang. <i>Caregiver-rated Modified Crichton Scale</i>), - profil bezpieczeństwa [<u>dotatkowe punkty końcowe badania</u>]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy choroby Alzheimera, - nasilenie demencji w skali CDR 1-2, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - uzyskanie ≥15 punktów w skali ADAS-J-cog, - brak zmian w mózgu, które mogłyby odpowiadać za demencję wykazane w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonanych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - uzyskanie <5 punktów w skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - występowanie objawów neurobiologicznych takich jak: parkinsonizm, depresja, stare urazy głowy związane z wystąpieniem zaburzeń świadomości, - zaburzenia wzroku, słuchu lub afazja uniemożliwiająca pacjentom udział w testach zdolności poznawczych, - pacjenci bez godnych zaufania opiekunów towarzyszących im, nadzorujących przyjmowanie leków i dostarczających wiarygodnych informacji na ich temat badaczom, - pacjenci z ciężkimi powikłaniami, - choroba wrzodowa.</p>
[56] Winblad i wsp. 2007	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (brak</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: rywastygmina (12 mg/dobę,</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u></p>	<p>Grupa badana: rywastygmina (kapsułki) n=63 (21,2%*).</p>	<p>- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali ADCS-CGIC</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 50-85 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera i NINCDS-</p>

	<p>opisu metody zamaskowania), wieloośrodkowe (100 ośrodków w 21 krajach), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo, <i>non-inferiority</i> plastry vs kapsułki). Czas trwania badania: listopad 2003 – styczeń 2006. Sponsor: Novartis Pharma AG, Basel, Szwajcaria.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>kapsułki) N=297 (zrandomizowani), N=294 (populacja bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: placebo N=302 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: rywastygmina (9,5 mg/dobę, plastry 10 cm²) N=293 (zrandomizowani), N=291 (populacja bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: rywastygmina (17,4 mg/dobę, plastry 20 cm²) N=303 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: rywastygmina (kapsułki) w dawce 12 mg/dobę (dawkę rywastygminy stopniowo zwiększano od dawki 3 mg/dobę do dawki 12 mg/dobę o 3 mg/dobę w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach, dopuszczalne było przerwanie czasowe lub zmniejszenie dawki). Grupa kontrolna: placebo. Grupa kontrolna: rywastygmina (9,5 mg/dobę, plastry 10 cm²), Grupa kontrolna: rywastygmina (17,4 mg/dobę, plastry 20 cm²) . Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT-LOCEF (ang. <i>Intention To Treat Last Observation Carried Forward</i>) populacji ITT z imputacją brakujących danych, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej 1 pomiar wstępny oraz co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu badania oceniający jeden z głównych punktów końcowych badania (otrzymany nie dłużej niż 2 dni po przyjęciu leku) oraz w populacji ITT-OC (ang. <i>Intention To Treat Observed Case</i>) zdefiniowanej jako populacja ITT bez imputacji brakujących danych oraz w populacji ITT-RDO (ang. <i>Intention To Treat Retrieved Drop Out</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej 1 pomiar wstępny oraz co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu badania oceniający jeden z głównych punktów końcowych badania (otrzymany w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu) oraz populacja wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania. Populacja bezpieczeństwa została</p>	<p>24 tygodnie.</p>	<p>Grupa kontrolna: placebo n=36 (11,9%* Grupa kontrolna: rywastygmina (plastry 10 cm²) n=64 (21,8%* Grupa kontrolna: rywastygmina (plastry 20 cm²) n=62 (20,5%* Łącznie: 225/1195 osób (18,8%*).</p>	<p>(ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change</i>) <u>[główne punkty końcowe badania]</u> - ocena w skali ADCD/ADL (ang. <i>AD Cooperative Study/Activities of Daily Living</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali TPCT (ang. <i>Ten Point Clock-drawing Test</i>), - ocena w skali TMT-PA (ang. <i>Trail Making Test – Part A</i>), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera, wykonane w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją do badania, - uzyskanie 10-20 punktów w skali MMSE, - przejście badań neurologicznych oraz laboratoryjnych, - mieszkanie z opiekunem lub codzienne odwiedziny opiekuna, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zaawansowana, ciężka, postępująca lub niestabilna choroba, która mogłaby wpłynąć na wyniki badania lub zagrazić pacjentowi, - inna choroba od choroby Alzheimera, która mogłaby wyjaśnić demencję, - stosowanie leków eksperymentalnych, nowych leków psychotropowych lub dopaminergicznych, inhibitorów ChE lub leków cholinergicznych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją do badania.</p>
--	---	--	---------------------	--	--	---

		zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej 1 pomiar dotyczący bezpieczeństwa.				
[57] Feldman i wsp. 2007	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (identyczne kapsułki), wieloośrodkowe (37 ośrodków w Australii, Kanadzie, Irlandii, Włoszech, Południowej Afryce, Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG, Basel, Szwajcaria.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: rywastygmina (2 podzielone dawki) N=229 (zrandomizowani), N=228 (populacja bezpieczeństwa).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=222 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa).</p> <p>Grupa kontrolna: rywastygmina (3 podzielone dawki) N=227 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: rywastygmina (kapsułki) w dawce 2-12 mg/dobę (dawkę rywastygminy stopniowo zwiększano od dawki 2 mg/dobę do dawki 12 mg/dobę o 1 mg/dobę co tydzień do uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki, w ciągu pierwszych 10 dni - 12 tygodni trwania badania, pacjenci, którzy nie tolerowali dawki 2 mg/dobę by wycofywani z badania).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, niezależnie od tego czy przyjęli czy nie dawkę leku, przeprowadzono analizę LOCEF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) i analizę OC (ang. <i>Observed Case</i>).</p> <p>Populacja bezpieczeństwa została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej 1 pomiar dotyczący bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 26 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: rywastygmina (2xdobę) n=54 (24%*).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo n=33 (15%*).</p> <p>Grupa kontrolna: rywastygmina (3xdobę) n=38 (17%*).</p> <p>Łącznie: 125/678 osób (18,4%*).</p>	<p>- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale - cognitive</i>),</p> <p>- ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician Interview Based Impression of Change</i>) [<u>główne punkty końcowe badania</u>]</p> <p>- ocena w skali ADAS-cogA (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale - cognitive-Attention</i>),</p> <p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>),</p> <p>- ocena w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>),</p> <p>- ocena w skali PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>),</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - godny zaufania opiekun, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna, - pacjenci ze zdiagnozowanymi i stabilnymi chorobami współistniejącymi takimi jak: nadciśnienie, cukrzyca insulinozależna, zapalenie stawów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka lub niestabilna choroba serca, ciężka choroba obturacyjna płuc lub inne choroby zagrażające życiu, - leki cholinergiczne lub suplementy zawierające prekursor acetylocholinesterazy, środki wspomagające pamięć, insulina, - leki psychotropowe, z wyjątkiem wodzianu chloralu, benzodiazepin o krótkim okresie półtrwania, haloperidolu stosowanych nie dłużej niż 3 dni i nie później niż 75 godziny przed pomiarem punktów końcowych z zakresu skuteczności.
[73] Cumbo i wsp. 2014	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte, jednoośrodkowe (1 ośrodek we Włoszech), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: The Alzheimer and Dementia Unit of the Neurodegenerative</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna N=48 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa).</p> <p>Grupa kontrolna: donepezyl N=42 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa).</p> <p>Grupa kontrolna: rywastygmina N=46 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa).</p> <p>Grupa kontrolna: galantamina N=41 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 rok.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 rok.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=8 (16,7%*).</p> <p>Grupa kontrolna: donepezyl n=8 (19,0%*).</p> <p>Grupa kontrolna: rywastygmina n=7 (15,2%*).</p> <p>Grupa kontrolna: galantamina n=8 (19,5%*).</p> <p>Łącznie: 31/177 osób (17,5%*).</p>	<p>- ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>),</p> <p>- ocena w skali BEHAVE-AD (ang. <i>Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease</i>) [<u>główne punkty końcowe badania</u>],</p> <p>- profil bezpieczeństwa</p> <p>[<u>dotatkowy punkt końcowy badania</u>].</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-24 punktów w skali MMSE, - w wywiadzie stopniowo pogarszanie się zdolności poznawczych, które postępowo w ciągu ostatnich co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - czas trwania edukacji co najmniej 5 lat, - obecność opiekuna dbającego o stosowanie się do zaleceń leczenia i dostarczającego wymaganych danych dotyczących oceny psychometrycznej i behawioralnej, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów i

	<p>disorder O.U. of the NHS District of Caltanissetta, Italy. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę. Grupa kontrolna: donepezyl (brak danych w jakiej postaci) w dawce 10 mg/dobę. Grupa kontrolna: rywastygmina (brak danych w jakiej postaci) w dawce 12 mg/dobę. Grupa kontrolna: galantamina (brak danych w jakiej postaci) w dawce 24 mg/dobę. Przez pierwsze 4 tygodnie stopniowo zwiększano dawki leków do dawki zaplanowanej lub tolerowanej. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i dla których są dane z zakresu skuteczności klinicznej. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>				<p>ich opiekunów, - dopuszczalne było kontynuowanie leczenia z zastosowaniem leków przyjmowanych w stałych dawkach: przeciw nadciśnieniu tętniczemu, przeciw krzepnięciu, blokerów kanałów wapniowych, diuretyków, obniżających poziom lipidów, przeciw cukrzycy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroba neurodegeneracyjna inna niż choroba Alzheimera, - wielozawałowa demencja lub w wywiadzie choroba mózgowo-naczyniowa, - współistniejąca ciężka choroba lub stan terminalny, które mogłyby wpłynąć na bezpieczne ukończenie udziału pacjenta w badaniu, - stosowanie inhibitorów ChE w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, - aktualne stosowanie leków cholinomimetycznych, trójpierścieniowych przeciwdepresantów, neuroleptyków lub innych leków psychotropowych w czasie pierwszej wizyty kontrolnej lub w trakcie trwania badania, - występowanie bradykardii w badaniu EKG, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu, - odmowa podpisania zgody na udział w badaniu.</p>
<p>[74] Tariot i wsp. 2004, [75] Van Dyck i wsp. 2006, [76] Cummings i wsp. 2006, [77] Schmitt i wsp. 2006, [78] Feldman i wsp. 2006, [79] Wirth i wsp. 2012 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd tabletek), wielośrodkowe (37 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: czerwiec 2001 – czerwiec 2002. Sponsor: Forest Research Institute, Forest Laboratories Inc. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + donepezyl N=203 (zrandomizowani), N=202 (populacja bezpieczeństwa), N=198 (populacja mITT). Grupa kontrolna: placebo + donepezyl N=201 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=197 (populacja mITT). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni, w 2 podzielonych dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Pierwsze 1-2 tygodnie badania przed randomizacją były pojedynczo zamaskowane, w celu oszacowania stosowania się do zaleceń leczenia przez pacjentów. W okresie 3-8 tygodnia trwania badania możliwe było dostosowanie dawki memantyny do potrzeb pacjenta w przypadku wystąpienia działań</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + donepezyl n=30 (14,8%*); Grupa kontrolna: placebo + donepezyl n=51 (25,4%*); Łącznie: 81/404 osób (20,0%*).</p>	<p>- ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₁₉ (ang. <i>19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>) <u>[główne punkty końcowe badania]</u> - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali BGP (ang. <i>Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</i>), - ocena w skali FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging</i>), - odpowiedź na leczenie, - profil bezpieczeństwa <u>[dodatkowe punkty końcowe badania]</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 5-14 punktów w skali MMSE, - wiek ≥ 50 lat, - diagnoza choroby Alzheimera potwierdzona wynikami rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej wykonanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie donepezylu przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce (5-10 mg/dobę) przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania, - godny zaufania opiekun nadzorujący przyjmowanie leków oraz towarzyszący w wizytach kontrolnych, - pobliskie miejsce zamieszkania, - zdolność do samodzielnego poruszania się lub z pomocą, - stabilny stan medyczny, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna, - dopuszczalne było stosowanie leków, takich jak: antydepresanty, leki przeciw nadciśnieniu, leki przeciwpadaczkowe, atypowe leki przeciwpsychotyczne,</p>

		niepożądanych. Donepezyl podawany był w stałej dawce, ustalonej w trakcie wcześniejszego leczenia. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji mITT (ang. <i>modified Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których jest co najmniej 1 pomiar punktu końcowego SIB lub ADCS-ADL ₁₉ , przeprowadzono analizę LOCEF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) i analizę OC (ang. <i>Observed Case</i>). Populacja bezpieczeństwa została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku w fazie podwójnie zamaskowanej.				leki przeciwparkinsonowskie, antykoagulanty, środki przeczyszczające, diuretyki, leku uspokajające/nasenne. Kryteria wykluczenia: - klinicznie istotny niedobór witaminy B ₁₂ lub kwasu foliowego, - aktywna choroba płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynych, sercowo-naczyniowa, - inna choroba psychiczna lub neurologiczna, - klinicznie istotne zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, potwierdzone wynikami tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, inne niż choroba Alzheimera, - demencja powikłana inną chorobą organiczną, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu.
[80] Ashford i wsp. 2011, [81] NCT00255086	RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania), jednośrodkowe, w układzie równoległym, faza III, typu IIA [^] , typu <i>superiority</i> , badanie pilotowe. Czas trwania badania: maj 2005 – luty 2010. Sponsor: Forest Research Institute, Forest Labs, Inc. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: średnia.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Liczebność grup Grupa badana: memantyna + donepezyl N=7 (zrandomizowani). Grupa kontrolna: placebo + donepezyl N=6 (zrandomizowani). Schemat leczenia Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę po 3 tygodniach, w 2 podzielonych dawkach). Grupa kontrolna: placebo . Brak danych i definicji w jakiej populacji oceniano skuteczność kliniczną.	Okres leczenia: 54 tygodnie. Okres obserwacji: 54 tygodnie.	Grupa badana: memantyna + donepezyl n=3 (42,3%*). Grupa kontrolna: placebo + donepezyl n=0 (0%*). Łącznie: 3/13 osób (23,1%*).	- ocena atrofii mózgu z zastosowaniem metody spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) [główny punkt końcowy badania] - ocena zdolności poznawczych w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>) [dodatkowe punkty końcowe badania]	Kryteria włączenia: - pacjenci z diagnozą prawdopodobnej choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, - stabilny stan medyczny, - zdolność wypełnienia wymagań protokołu badania, - wiek ≥50 lat, - uzyskanie 7-28 punktów w skali MMSE, - znajomość języka angielskiego, - opiekun wyrażający zgodę na udział w badaniu i nadzorowanie stosowanie się pacjenta do zaleceń leczenia, - zdolność pacjenta do doustnego przyjmowania leków, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. Kryteria wykluczenia: - choroba Parkinsona, - przeciwwskazania do prowadzenia badań metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS), - choroba psychiczna lub neurologiczna (np. napady padaczkowe, klinicznie istotny wylew, uraz głowy z towarzyszeniem utraty przytomności, ciężka choroba psychiczna wg kryteriów DSM-IV np. psychoza, ciężka depresja, choroba dwubiegunowa, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków), - demencja spowodowana zespołem Korsakoff'a lub chorobą zakaźną np. chorobą Creutzfeldt-Joacoba, wirusem: opryszczki, zapalenia opon mózgowych lub HIV, - ciężkie zaburzenia czuciowe uniemożliwiające pacjentowi udział w badaniu,

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



						<ul style="list-style-type: none"> - inne choroby lub wyniki badań laboratoryjnych lub stosowane leki uniemożliwiające udział w badaniu np. klinicznie istotna i niestabilna choroba: hematologiczna, wątroby, sercowo-naczyniowa, płuc, przewodu pokarmowego, gruczołów endokrynnych, metaboliczna, nerek lub inna choroba układowa, - przeciwwskazania do stosowania memantyny np. nadwrażliwość, - w wywiadzie napady padaczkowe w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, - liczba płytek krwi <100 000 mm³, - w wywiadzie klaustrofobia, - obecność implantów lub innych metalowych elementów w ciele.
[82] Lorenzi i wsp. 2011	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte, w układzie równoległym, jednoosrodkowe (1 ośrodek we Włoszech), typu IIA[^], typu <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: N.125/2004 of the Italian Ministry of Health, Lundbeck Italia SpA Pharmaceutical.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p>Choroba Alzheimera umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE N=8 (zrandomizowani).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=7 (zrandomizowani).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, brak danych w ilu dawkach podawano lek na dobę).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Brak danych i definicji w jakiej populacji oceniano skuteczność kliniczną.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=0 (0%*).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=0 (0%*).</p> <p>Łącznie: 0/15 osób (0%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena zdolności poznawczych, - ocena stanu umysłowego w skali: MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena sieci standardowej aktywności mózgu DMN (ang. <i>Default Mode Network</i>). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≥ 2 punktów w skali CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating scale</i>), - stosowanie inhibitorów ChE przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - dopuszczalne było stosowanie następujących leków/suplementów w stałej dawce: antydepresantów, leków przeciwzapalnych, leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu, antykoagulantów, diuretyków, leków nasennych i wysokich dawek witaminy E, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie przejściowy incydent niedokrwienny lub wylew, uraz głowy, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, - leczenie kortykosteroidami, - utrata masy ciała, - uzyskanie ≥ 4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu.
[83] Hermann i wsp. 2013, [84] NCT00857649 kontynuacja badania – [99] NCT00857233	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd tabletek), wieloośrodkowe (32 ośrodki w Kanadzie), w układzie</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE N=182 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=151 (populacja FAS).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=187 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=155 (populacja FAS).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p> <p>Kontynuacja badania: <u>okres leczenia:</u></p>	<p>Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=31 (17,0%*).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=32 (17,1%*).</p> <p>Łącznie: 63/369</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>) [<u>główne punkty końcowe badania</u>] - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≥ 8 i ≤ 18 punktów w skali MMSE, - wiek ≥ 50 lat, - stosowanie inhibitorów ChE (donepezylu, rywastygminy, galantaminy) przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce przez

	<p>równoległym, typu IIA, faza III, typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: grudzień 2003 – kwiecień 2010. Sponsor: H. Lundbeck A/S. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Kontynuacja badania: Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE N=297. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni, podawanej w 1 dawce). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, aktualnie leczeni inhibitorami ChE, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mają co najmniej 1 pomiar obu głównych punktów końcowych. Populacja bezpieczeństwa (populacja APTS (ang. <i>All Patients Treated Set</i>)) została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>	<p>24 tygodnie <u>okres obserwacji</u>: 24 tygodnie.</p>	<p>osób (17,1%*).</p> <p>Kontynuacja badania: 55 (18,5%*).</p>	<p><i>Plus Caregiver Input</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₁₉ (ang. <i>19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>), - ocena w skali CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>). - profil bezpieczeństwa <u>[dodatkowe punkty końcowe badania]</u></p>	<p>≥3 miesiące przed włączeniem do badania, - godny zaufania opiekun nadzorujący przyjmowanie leków oraz towarzyszący w wizytach kontrolnych, - pobliskie miejsce zamieszkania, - stabilny stan medyczny, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna, - uzyskanie ≥13 punktów w skali NPI i ≥1 punktu w subskali NPI dotyczącej oceny pobudzenia/agresji, - dopuszczalne było stosowanie leków w ramach terapii chorób współistniejących w stałych dawkach: antydepresantów, leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu, leków przeciwzapalnych, atypowych leków przeciwpsychotycznych, antykoagulantów, leków przeczyszczających, diuretyków, leków uspokajających/nasennych, - po włączeniu do badania, rozpoczęcia leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi i/lub antydepresantami dopuszczalne było po wizycie kontrolnej w 4. tygodniu trwania badania w przypadku: pogorszenia zachowania ocenianego w skali NPI (wzrost o ≥3 punkty w skali NPI lub wzrost o ≥1 punkt w subskali NPI dotyczącej oceny pobudzenia/agresji) i stan pacjenta usprawiedliwiał przewlekłe stosowanie leków przeciwpsychotycznych lub antydepresantów, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi i/lub antydepresantami możliwe było po wizycie kontrolnej w 4. tygodniu trwania badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niestabilny stan medyczny pacjenta, - inna choroba psychiczna lub neurologiczna np. wylew, choroba Parkinsona, napady padaczkowe, uraz głowy z towarzyszącą utratą przytomności w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, - demencja powikłana inną chorobą organiczną, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu.</p>
<p>[85] Fox i wsp. 2012, [86] NCT00371059</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd i smak), w układzie równoległym, wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków), fazy IV, podtyp IIA,</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu z pobudzeniem wymagającym leczenia. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE N=74 (zrandomizowani), N=72 (populacja ITT). Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=79 (zrandomizowani), N=77 (populacja ITT).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=25 (33,8%*); Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=21 (26,6%*); Łącznie: 46/153 osób (30,1%*).</p>	<p>- ocena w skali CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>) w 6. tygodniu trwania badania, <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - ocena w skali CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>) w 12. tygodniu trwania badania,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≤19 punktów w skali SMMSE, - uzyskanie ≤4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - wiek ≥45 lat, - w wywiadzie ≥2 tygodnie klinicznie istotnego pobudzenia (wymagającego leczenia) z oceną w</p>

	<p>typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: wrzesień 2007 – styczeń 2010. Sponsor: East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, podawanej w 2 podzielonych dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) – brak definicji, z zastosowaniem analizy LOCF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) i analizę OC (ang. <i>Observed Case</i>). Brak danych w jakiej populacji oceniano profil bezpieczeństwa.</p>			<p>- ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression Change</i>), - ocena w skali SMMSE (ang. <i>Standardised Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), W 6. i 12. tygodniu trwania badania, - profil bezpieczeństwa <u>[dodatkowe punkty końcowe badania]</u></p>	<p>skali CMAI ≥ 45 punktów, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie memantyny w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, - stosowanie inhibitorów ChE krócej niż 3 miesiące, - zmiana dawki w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania leków przeciwpysychotycznych, antydepresantów, benzodiazepin, leków nasennych lub litu, - stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, - nadwrażliwość na memantynę, - padaczka, w wywiadzie konwulsje lub napady padaczkowe lub stosowanie leczenia przeciwpadaczkowego, - równoczesne stosowanie antagonistów NMDA np amantadyny, ketaminy lub deksmetorfanu, - niedawno przebyty zawał serca, niewyrównana zastoinowa niewydolność serca, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze krwi, - ciężka, niestabilna lub słabo kontrolowana choroba, - stan pacjenta, który w ocenie badacza może wpłynąć na jego udział i ukończenie badania.</p>
<p>[87] Porsteinsson i wsp. 2008</p>	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd tabletek), wieloośrodkowe (38 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: czerwiec 2002 – marzec 2003. Sponsor: Forest Laboratories Inc., New York, NY. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE N=217 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=214 (populacja ITT). Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=216 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=213 (populacja ITT). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni, podawanej w 1 dawce). Grupa kontrolna: placebo. Pierwsze 1-2 tygodnie badania przed randomizacją były pojedynczo zamaskowane, w celu oszacowania stosowania się do zaleceń leczenia przez pacjentów. W okresie 3-8 tygodnia trwania badania możliwe było dostosowanie dawki memantyny do potrzeb pacjenta w przypadku wystąpienia działań</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=23 (10,6%*); Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=25 (11,6%*); Łącznie: 47/433 osób (10,9%*).</p>	<p>- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), <u>[główne punkty końcowe badania]</u> - ocena w skali ADCS-ADL²³ (ang. <i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia scale</i>) - profil bezpieczeństwa <u>[dodatkowe punkty końcowe badania]</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - diagnoza choroby Alzheimera potwierdzona wynikami rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej wykonanych w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do badania, - uzyskanie 10-22 punktów w skali MMSE, - stosowanie inhibitorów ChE (donepezylu, rywastygminy, galantaminy) przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce (donepezyl w dawce 5 lub 10 mg/dobę, rywastygmina w dawce 6, 9 lub 12 mg/dobę, galantamina w dawce 16 lub 24 mg/dobę) przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania, - godny zaufania opiekun nadzorujący przyjmowanie leków oraz towarzyszący w wizytach kontrolnych, - zdolność do poruszania się, - widzenie i słyszenie umożliwiające udział pacjenta w testach, - uzyskanie < 22 punktów w skali MADRAS oceniającej nasilenie depresji, - stabilny stan medyczny,</p>

		<p>niepożądanych.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których jest co najmniej 1 pomiar punktu końcowego ADAS-cog lub CIBIC-Plus, przeprowadzono analizę LOCEF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) i analizę OC (ang. <i>Observed Case</i>).</p> <p>Populacja bezpieczeństwa została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku w fazie podwójnie zamaskowanej.</p>				<ul style="list-style-type: none"> - kobiety co najmniej 2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotna i aktywna choroba: płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych, sercowo-naczyniowa, - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - objawy choroby psychicznej lub neurologicznej potwierdzone wynikami tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, - demencja powikłana inną chorobą organiczną lub choroba Alzheimera, której towarzyszą omamy i majaczenie, - aktualna terapia przeciwnowotworowa lub ukończenie jej w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, <ul style="list-style-type: none"> - uzależnienie od narkotyków, - udział w badaniu klinicznym lub stosowanie leku eksperymentalnego w ciągu ostatnich 30 dni (lub 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej) przed włączeniem do badania, - pozytywny wynik testu moczu na obecność narkotyków, - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w trakcie trwania badania, - wcześniejsze leczenie memantyną lub udział w badaniu klinicznym nad efektywnością memantyny, <ul style="list-style-type: none"> - prawdopodobieństwo przerwania terapii inhibitorami ChE w trakcie trwania badania.
<p>[88] Wilkinson i wsp. 2012, [89] NCT00862940</p>	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd tabletek), wieloośrodkowe (31 ośrodków we Francji, Niemczech, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna N=134 (zrandomizowani), N=133 (populacja APRS, populacja bezpieczeństwa, populacja FAS), N=110 (populacja FAS-MRI).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=144 (zrandomizowani, populacja APRS, populacja bezpieczeństwa), N=142 (populacja FAS), N=118 (populacja FAS-MRI).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=30 (22,4%*).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo n=30 (20,8%*).</p> <p>łącznie: 60/278 osób (21,6%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena tempa atrofii mózgu [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - ocena tempa atrofii hipokampa, - ocena w skali COWAT (ang. <i>Controlled Oral Word Association Test</i>), - ocena w skali CFT (ang. <i>Category Fluency Test</i>), - ocena w skali SIT (ang. <i>Stroop Interference Test</i>), - ocena w skali OT (ang. <i>Orientation Test</i>), 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów według NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera potwierdzona wynikami badania rezonansu magnetycznego, - uzyskali ≥12-≤20 punktów w skali MMSE, <ul style="list-style-type: none"> - dobry ogólny stan zdrowia pacjenta, - pacjent zdolny do przemieszczania się samodzielnie lub z pomocą, - godny zaufania opiekun, - płynna znajomość języka obowiązującego w

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	<p>Czas trwania badania: wrzesień 2005 – luty 2009. Sponsor: H. Lundbeck A/S, Merz Pharmaceuticals GmbH. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Populacja APRS (ang. <i>All Patients Randomized Set</i>) – populacja wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Populacja bezpieczeństwa była tożsama z populacją APRS. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS (anf. <i>Full Analysis Set</i>) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji APTS, dla których istnieje co najmniej 1 pomiar skuteczności klinicznej (zdolności poznawczych i zachowania). Skuteczność kliniczną oceniano również w populacji FAS-MRI (anf. <i>Full Analysis Set MRI</i>) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji APTS, dla których istnieje ważny skan MRI wykonany co najmniej 6 miesięcy po rozpoczęciu badania.</p>			<p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>danym kraju, - kobiety ≥ 2 lata po menopauzie lub po przebytym zabiegu sterylizacji, - dopuszczalne było aktualne lub wcześniejsze leczenie inhibitorami ChE, - pisemna zgodna na udział w badaniu pacjenta lub opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - objawy klinicznie istotnego i aktywnego schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, narządów endokrynnych, układu sercowo-naczyniowego, niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca lub innymi chorobami, - ciężkie zaburzenia czynności nerek, - wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, - nadwrażliwość na memantynę, amantadynę, rymantydynę lub laktozę, - klinicznie istotne choroby neurodegeneracyjne lub inne ciężkie choroby neurologiczne inne od choroby Alzheimera, - pacjenci, u których nie można było wykonać rezonansu magnetycznego w fazie przesiewowej badania lub podczas kolejnych wizyt, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - przewidywana możliwość znalezienia się pacjenta w ośrodku opieki w okresie następnym 12 miesięcy.</p>
<p>[90] Saxton i wsp. 2012, [91] NCT00469456</p>	<p>RCT (randomizacja prosta), podwójnie zamaskowane (tabletki identyczne w wyglądzie), wieloośrodkowe (25 ośrodków w Australii, Południowej Afryce, Nowej Zelandii), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: kwiecień 2007 – listopad 2008. Sponsor: Fores Laboratories, Inc. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=136 (zrandomizowani), N=133 (populacja ITT), N=135 (populacja bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: placebo N=129 (zrandomizowani), N=124 (populacja ITT), N=129 (populacja bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki 20 mg/dobę w 4. tygodniu, w 2 podzielonych dawkach). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których dostępny jest co najmniej 1 pomiar głównego punktu końcowego. Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=5 (3,7%*); Grupa kontrolna: placebo n=9 (7,0%*); Łącznie: 14/265 osób (5,3%*).</p>	<p>- ocena w skali FLCI (ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>) [<u>główny punkt końcowy</u>] - ocena w skali ASHA FACS (ang. <i>American Speech-Language-Hearing Association Functional Linguistic Communication Inventory</i>): subskale: SC (ang. <i>Social Communication</i>) i CBN (ang. <i>Communication of Basic Needs</i>), - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), - ocena w skali OPT (ang. <i>Oral Production Test</i>), - ocena w skali CPBQ (ang. <i>Caregiver Perceived Burden Questionnaire</i>), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 50 lat, - pacjenci anglojęzyczni, - spełnienie standardowych kryteriów według NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskali 10-19 punktów w skali MMSE w fazie przesiewowej i przy rozpoczęciu badania, - wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie inhibitorów ChE było dozwolone, jeśli stosowane były w stałej dawce przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania i czasie jego trwania, - uczestniczenie w badaniu lekarskim, badaniach laboratoryjnych i EKG w fazie przesiewowej, - pacjenci zdolni do przemieszczania się samodzielnie lub z pomocą, - pacjenci, których widzenie i słyszenie pozwala na udział w testach, - kobiety ≥ 2 lata po menopauzie lub poddane zabiegowi sterylizacji, - godny zaufania opiekun, mówiący w języku</p>

		bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.				<p>angielskim, gotowy towarzyszyć pacjentowi w czasie wizyt kontrolnych oraz spędzający z nim wystarczająco dużo czasu, aby wykryć potencjalne zmiany w zdolnościach poznawczych, komunikacyjnych i w ogólnym funkcjonowaniu pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne i aktywne schorzenie: płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, narządów endokrynnych, układu sercowo-naczyniowego lub choroba nowotworowa, - objawy zaburzeń psychicznych lub neurologicznych innych od choroby Alzheimerera, - demencja, której towarzyszą inne organiczne zmiany w mózgu lub ciężkie urodzenia, - klinicznie istotne niedobory witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - nadciśnienie tętnicze krwi: ciśnienie skurczowe >180 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe >100 mm Hg, - niedociśnienie tętnicze krwi: ciśnienie skurczowe <90 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe <50 mm Hg, - alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, - objawy upośledzenia czynności nerek lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, - wcześniejsze leczenie memantyną lub udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem memantyny lub nadwrażliwość na amantadynę lub rymantadynę, - udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem leku eksperymentalnego lub leczenie lekiem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania (lub przed upływem 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze), - prawdopodobieństwo znalezienia się pacjenta w ośrodku opieki w czasie trwania badania, - inne czynniki, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na ukończenie udziału w badaniu pacjenta lub jego opiekuna.
[92] Dysken i wsp. 2014, [93] Dysken i wsp. 2014, [94] Dysken i wsp. 2008, [95]	RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (identyczne placebo), wieloośrodkowe (14 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + placebo + inhibitor ChE N=155 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=142 (skuteczność).	<u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy – 4 lat <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy – 4 lat.	Grupa badana: memantyna + placebo + inhibitor ChE n=67 (43,2%*). Grupa kontrolna: placebo + placebo	- ocena w skali ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i>) [<u>główny punkt końcowy badania</u>], - ocena w skali MMSE (ang.	<u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimerera, - obecność opiekuna (krewnego, przyjaciela) dbającego o stosowanie się do zaleceń leczenia,

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<p>NCT00235716</p>	<p>układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i>. Czas trwania badania: sierpień 2007 – marzec 2012.</p> <p>Sponsor: Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Grupa kontrolna: placebo + placebo + inhibitor ChE N=152 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=140 (skuteczność).</p> <p>Grupa kontrolna: witamina E + placebo + inhibitor ChE N=152 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=140 (skuteczność).</p> <p>Grupa kontrolna: memantyna + witamina E + inhibitor ChE N=154 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), N=139 (skuteczność). <u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę po 4 tygodniach, podawanej w 2 dawkach) + inhibitor ChE.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE. Grupa kontrolna: witamina E (kapsułki) w dawce 2000 jednostek/dobę (podawana doustnie w 2 dawkach) + inhibitor ChE. Grupa kontrolna: memantyna w dawce 2000 mg/dobę + witamina E w dawce 2000 jednostek/dobę + inhibitor ChE.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania, dla których są wstępne pomiary oraz co najmniej 1 pomiar uzyskany w trakcie leczenia, a profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów zrandomizowanych do badania.</p>	<p>We wrześniu 2012 roku 2,27±1,22 lat [średnia±SD]: 2,27±1,22 lat ogółem, w grupie badanej (memantyna): 2,23±1,22 lat, w grupie kontrolnej (placebo): 2,18±1,22 lat, w grupie kontrolnej (witamina E + memantyna): 2,2,31±1,24 lat.</p>	<p>+ inhibitor ChE n=62 (40,8%*). Grupa kontrolna: witamina E + placebo + inhibitor ChE n=62 (40,8%*). Grupa kontrolna: memantyna + witamina E + inhibitor ChE n=65 (42,2%*). Łącznie: 256/613 osób (41,8%*).</p>	<p><i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali zależności od opiekuna (ang. <i>Dependence Scale</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali CAS wpływu choroby na funkcjonowanie opiekunów (ang. <i>Caregiver Activity Survey</i>) - profil bezpieczeństwa <u>[pozostałe punkty końcowe badania]</u>.</p>	<p>towarzyszącego podczas wizyt kontrolnych i oceniającego stan zdrowia pacjenta, - uzyskanie 12-26 punktów w skali MMSE, - stosowanie dawki podtrzymującej inhibitorów cholinesterazy przez co najmniej 4 tygodnie, - zgoda na nie stosowanie witaminy E i/lub memantyny, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów i ich opiekunów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowaną pierwotną demencją inną niż choroba Alzheimera (np. demencją naczyniową, demencją z ciałami Lewy'ego, demencją czołowo-skroniową, niedoborem witaminy E, niedoczynnością tarczycy), - występowanie ciężkiej depresji, delirium, uzależnienia od alkoholu lub substancji psychoaktywnych, schizofrenii lub zaburzeń urojeniowych zdiagnozowanych zgodnie z kryteriami DSM-IV, - niekontrolowana choroba systemowa, która mogłaby wpłynąć na udział w badaniu lub oczekiwany czas życia poniżej 1 roku, - ciąża lub planowana ciąża, - udział w innym badaniu klinicznym, - aktualne stosowanie więcej niż 1 inhibitora cholinesterazy, - aktualne stosowanie warfaryny, - stosowanie suplementów witaminy E w ciągu ostatnich 2 tygodni przed włączeniem do badania, - stosowanie memantyny w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania lub jej nietolerancja, - oszacowany klirens kreatyniny <5 mL/minutę, - stosowanie amantadyny w ciągu ostatnich 2 tygodni przed włączeniem do badania.</p>
--------------------	---	---	--	---	---	---

[^] podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. * Wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonych do randomizowanych badań klinicznych.

Cecha		Badanie Howard i wsp. 2012 [1]-[5]			
		Grupa badana (memantyna) N=76	Grupa kontrolna (placebo) N=73	Grupa kontrolna (donepezyl) N=73	Grupa kontrolna (memantyna + donepezyl) N=73
Wiek – średnia (SD), lata		76,2 (8,9)	77,7 (8,0)	77,2 (7,5)	77,5 (9,0)
Płeć – mężczyźni, n (%)		30 (39)	26 (36)	22 (30)	24 (33)
Rasa, n (%)	Biała	73 (96)	71 (97)	69 (95)	67 (92)
	Czarna	2 (3)	2 (3)	1 (1)	4 (5)
	Inna	1 (1)	0 (0)	3 (4)	2 (3)
Leczenie donepezylem, n (%)	3- <6 miesięcy	4 (5)	3 (4)	3 (4)	4 (5)
	6- <12 miesięcy	4 (5)	8 (11)	9 (12)	3 (4)
	12- <24 miesięcy	17 (22)	15 (21)	14 (19)	16 (22)
	24- <36 miesięcy	17 (22)	19 (26)	18 (25)	8 (11)
	36- <60 miesięcy	20 (26)	19 (26)	21 (29)	31 (42)
	≥60 miesięcy	14 (18)	9 (12)	8 (11)	11 (15)
Skala SMMSE – średnia (SD), punkty		9,2 (2,5)	9,1 (2,4)	9,0 (2,8)	9,1 (2,6)
SMMSE, n (%)	5-9 punktów (ciężkie nasilenie)	39 (51)	39 (53)	38 (52)	38 (52)
	10-13 punktów (umiarkowane nasilenie)	37 (49)	34 (47)	35 (48)	35 (48)
Skala BADLS – średnia (SD), punkty		27,1 (9,0)	28,6 (8,9)	28,2 (9,0)	26,9 (9,8)
Skala NPI – średnia (SD), punkty		23,1 (16,2)	22,9 (17,0)	22,3 (16,7)	20,3 (14,4)
Skala DEMQOL-Proxy – średnia (SD), punkty		96,5 (15,3)	101,4 (11,7)	98,3 (13,5)	100,9 (12,9)
Skala GHQ-12 – średnia (SD), punkty		3,1 (3,1)	2,8 (3,1)	2,3 (2,3)	1,8 (2,3)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem oceny w skali GHQ-12 (p=0,03).			
Cecha		Badanie Reisberg i wsp. 2003 [6]-[7]			
		Grupa badana (memantyna) N=97 Pacjenci ukończyli badanie	Grupa badana (memantyna) N=29 Pacjenci nie ukończyli badania	Grupa kontrolna (placebo) N=84 Pacjenci ukończyli badanie	Grupa kontrolna (placebo) N=42 Pacjenci nie ukończyli badania
Wiek – średnia (SD), lata		75,5 (8,16)	77,3 (9,17)	75,8 (7,28)	77,5 (8,61)
Płeć – mężczyźni, n (%)		27 (27,8)	8 (27,6)	29 (34,5)	18 (42,9)
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata		12,3 (3,06)	13,0 (3,14)	12,9 (3,14)	11,7 (2,91)
Rasa, n (%)	Biała	85 (87,6)	27 (93,1)	75 (89,3)	40 (95,2)
	Czarna	4 (4,1)	1 (3,4)	4 (4,8)	2 (4,8)
	Inna	8 (8,2)	1 (3,4)	5 (6,0)	0 (0)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		7,8 (3,76)	7,6 (3,67)	8,1 (3,60)	7,9 (3,54)
Stadium wg skali GDS, n (%)	5	46 (47,4)	13 (44,8)	41 (48,8)	12 (28,6)
	6	51 (52,6)	16 (55,2)	43 (51,2)	30 (71,4)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Cecha		Badanie Reisberg i wsp. 2006 [97] – kontynuacja badania Reisberg i wsp. 2003 [6]-[7]	
		Grupa badana (memantyna -> memantyna) N=95	Grupa kontrolna (placebo -> memantyna) N=80
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		75,5 (8,24; 50 - 92)	75,6 (7,15; 53 - 90)
Wiek, n (%)	<65 lat	9 (9)	6 (8)
	65-74 lat	31 (33)	29 (36)
	75-84 lat	46 (48)	38 (48)
	≥85 lat	9 (9)	7 (9)
Płeć – mężczyźni, n (%)*		27 (28)	29 (36)
Rasa, n (%)	Afroamerykanie	4 (4)	4 (5)
	Biała	83 (87)	72 (90)
	Inna	8 (8)	4 (5)
Zmodyfikowana skala <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> oceniająca ryzyko niedokrwienia mózgu – średnia (SD; zakres)		0,48 (0,74; 0 - 3)	0,58 (0,78; 0 - 4)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	0. tydzień, n=95 28. tydzień, n=79	7,24 (4,85)	7,05 (4,67)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Cecha		Badanie Wang i wsp. 2013 [8]-[9]	
		Grupa badana (memantyna) N=11	Grupa kontrolna (placebo) N=11
Wiek – średnia (SD), lata		65,7 (12,5)	64,7 (11,5)
Płeć – mężczyźni, n (%)		4 (36,4)	4 (36,4)
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata		7,6 (2,8)	7,3 (2,1)
Skala SIB – średnia (SD), punkty		60,7 (29,6)	76,0 (20,1)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		10,1 (6,1)	14,1 (4,6)
Skala ADAS-Cog – średnia (SD), punkty		49,7 (17,2)	36,6 (15,5)
Skala NPI – średnia (SD), punkty		8,0 (16,0)	5,0 (15,5)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Cecha		Badanie van Dyck i wsp. 2007 [10]	
		Grupa badana (memantyna) N=178	Grupa kontrolna (placebo) N=172
Wiek – średnia (SD), lata		78,1 (8,2)	78,3 (7,6)
Płeć – mężczyźni, n (%)		49 (27,5)	51 (29,7)
Rasa – biała, n (%)		142 (79,8)	141 (82,0)
Masa ciała – średnia (SD), kg		64,4 (13,5) [N=176]	65,8 (12,8)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Skala MMSE – średnia (SD), punkty	10,0 (2,80)		10,3 (3,10)		
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
Cecha	Badanie Peskind i wsp. 2006 [11]-[12]				
	Grupa badana (memantyna) N=201		Grupa kontrolna (placebo) N=202		
Wiek – średnia (SD), lata	78,0 (7,3)		77,0 (8,2)		
Płeć – mężczyźni, n (%)*	80 (39,8)		86 (42,6)		
Masa ciała – średnia (SD), kg	68,7 (15,5)		69,2 (15,3)		
Rasa – biała, n (%)	185 (92,0)		183 (90,6)		
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	17,4 (3,7)		17,2 (3,4)		
Skala MADRS – średnia (SD), punkty	5,8 (4,6)		6,5 (5,3)		
Wcześniejsze leczenie przeciw demencji, n (%)	125 (62,2)		140 (69,3)		
Wcześniejsze leczenie donepezylem, n (%)	111 (55,2)		113 (55,9)		
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
Cecha	Badanie Ott i wsp. 2007 [98] – kontynuacja badania Peskind i wsp. 2006 [11]-[12]				
	Grupa badana (memantyna - > memantyna) N=154		Grupa kontrolna (placebo - > memantyna) N=160		Ogółem M=314
Wiek – średnia (SD), lata	77,7 (7,3)		76,8 (8,5)		77,2 (8,0)
Wiek, n (%)	<64 lat	7 (4,5)	18 (11,3)		25 (8,0)
	65-74 lat	45 (29,2)	34 (21,3)		79 (25,2)
	75-84 lat	74 (48,1)	85 (53,1)		159 (50,6)
	≥85 lat	28 (18,2)	23 (14,4)		51 (16,2)
Płeć – mężczyźni, n (%)	60 (39,0)		66 (41,3)		126 (40,1)
Masa ciała – średnia (SD), kg	68,7 (15,5)		69,2 (15,3)		
Rasa, n (%)	Biała	145 (94,2)	149 (93,1)		294 (93,6)
	Inna od białej	9 (5,8)	11 (6,9)		20 (6,4)
	Czarna	6 (3,9)	7 (4,4)		13 (4,1)
	Azjatycka	0 (0)	2 (1,3)		2 (0,6)
	Inna	3 (1,9)	2 (1,3)		5 (1,6)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	17,2 (3,7)		17,3 (3,3)		17,3 (3,5)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
Cecha	Badanie Bakchine i wsp. 2006 [13]-[14]				
	Grupa badana (memantyna) N=318		Grupa kontrolna (placebo) N=152		
Wiek – średnia (SD), lata	74,0 (7,4)		73,3 (6,9)		
Płeć – mężczyźni, n (%)*	112 (35)		61 (40)		

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Masa ciała – średnia (SD), kg	65,8 (12,2)	66,2 (11,5)	
Rasa – biała, n (%)	318 (100)	152 (100)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	18,6 (3,3)	18,9 (3,2)	
Skala ADAS-cog – średnia (SD), punkty	25,9 (10,4)	24,9 (9,7)	
Wcześniejsze leczenie inhibitorami ChE, n (%)	121 (38)	54 (36)	
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha	Badanie Schmidt i wsp. 2008 [15]		
	Grupa badana (memantyna) N=18	Grupa kontrolna (placebo) N=18	
Wiek – średnia (SD), lata	76,5 (4,81)	75,8 (5,70)	
Płeć – mężczyźni, n (%)*	5 (27,8)	8 (44,4)	
Obecność allelu apolipoproteiny E-ε4, n (%)	8 (53,6)	8 (53,6)	
Skala Hachinski – średnia (SD), punkty	1,4 (1,46)	0,8 (0,99)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	18,7 (3,12)	19,3 (2,72)	
Skala GDS – średnia (SD), punkty	2,6 (0,85)	2,2 (1,00)	
Skala CDR – średnia (SD), punkty	1,6 (0,61)	1,5 (0,51)	
Skala ADAS-cog – średnia (SD), punkty	27,6 (11,45)	27,5 (10,00)	
Znormalizowana objętość mózgu – średnia (SD), ml	1285,9 (75,8)	1311,4 (77,5)	
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha	Badanie Rogers i wsp. 1998 [16]		
	Grupa badana (donepezyl 5 mg/dobę) N=154	Grupa badana (donepezyl 10 mg/dobę) N=157	Grupa kontrolna (placebo) N=162
Wiek – średnia (SE; zakres), lata	72,9 (0,6; 51 - 86)	74,6 (0,6; 53 - 94)	72,6 (0,6; 56 - 88)
Płeć – mężczyźni, n (%)	57 (37)	60 (38)	63 (39)
Rasa, n (%)	146 (95) 5 (3) 3 (2)	150 (96) 3 (2) 4 (3)	153 (94) 6 (4) 3 (2)
Nasilenie choroby w skali CDR, n (%)	1 (1) 114 (74) 39 (25)	0 (0) 119 (76) 37 (24)	0 (0) 121 (75) 41 (25)
Skala MMSE – średnia (SE), punkty	19,0 (0,4)	189 (0,4)	19,2 (0,4)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem wieku (p=0,03).		
Cecha	Badanie Krishnan i wsp. 2003 [17]		
	Grupa badana (donepezyl) N=34	Grupa kontrolna (placebo) N=33	

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Wiek – średnia (SD), lata		74,4 (7,0)	72,4 (10,1)		
Płeć – mężczyźni, n (%)*		9 (26)	10 (30)		
Rasa, n (%)	Biała	34 (100)	30 (91)		
	Czarna	0 (0)	3 (9)		
Nasilenie choroby w skali CDR, n (%)	1	26 (76)	25 (76)		
	2	7 (21)	8 (24)		
	3	1 (3)	0 (0)		
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		19,5 (4,8)	19,0 (4,6)		
Skala ADAS-J-cog – średnia (SD), punkty		26,51 (12,13)	26,44 (12,29)		
Wstępne wartości stężenia NAA – średnia (SD), nM	Istota szara podkorowa	2,10 (0,89)	2,37 (0,87)		
	Istota okołokomorowa	1,48 (0,54)	1,99 (1,10)		
	Istota szara korowa	1,61 (0,88)	1,76 (0,89)		
	Istota biała	2,11 (0,95)	2,41 (1,38)		
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem stężenia NAA w istocie okołokomorowej ($p < 0,05$).			
Badanie Homma i wsp. 2000 [18]					
Cecha		Grupa badana (donepezyl) N=116	Grupa kontrolna (placebo) N=112		
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		70,1 (7,6; 52 – 83)	69,4 (8,8; 48 – 90)		
Płeć – mężczyźni, n (%)		37 (32)	38 (34)		
Masa ciała – średnia (SD; zakres), kg		51,3 (8,4; 33 – 70)	50,0 (9,3; 29 – 73)		
Nasilenie choroby w skali CDR, n (%)	1	79 (68)	69 (62)		
	2	37 (32)	43 (38)		
Skala MMSE – średnia (SD; zakres), punkty		17,8 (3,9; 10 – 26)	16,6 (3,9; 10 – 26)		
Skala ADAS-J-cog – średnia (SD; zakres), punkty		22,91 (8,49; 15,0 – 56,7)	26,90 (9,84; 15,0 – 60,0)		
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem oceny w skali MMSE ($p = 0,035$) i ADAS-J-cog ($p = 0,001$).			
Badanie Winblad i wsp. 2007 [56]					
Cecha		Grupa badana (rywastygmina, kapsułki) N=294	Grupa badana (rywastygmina, plastry 10 cm²) N=291	Grupa badana (rywastygmina, plastry 20 cm²) N=303	Grupa kontrolna (placebo) N=302
Wiek – średnia (SD), lata		72,8 (8,2)	73,6 (7,9)	74,2 (7,7)	73,9 (7,3)
Płeć – mężczyźni, n* (%)		101 (34,4)	93 (32,0)	103 (34,0)	101 (33,4)
Rasa, n (%)	Biała	219 (74,5)	220 (75,6)	227 (74,9)	227 (75,2)
	Czarna	5 (1,7)	1 (0,3)	3 (1,0)	2 (0,7)
	Azjatycka	29 (9,9)	25 (8,6)	27 (8,9)	27 (8,9)
	Inna	41 (13,9)	45 (15,5)	46 (15,2)	46 (15,2)
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata		9,9 (4,4)	9,9 (4,3)	9,9 (4,4)	9,9 (4,3)
Czas trwania choroby Alzheimera – średnia (SD), lata		1,1 (1,4)	1,1 (1,4)	1,1 (1,4)	1,1 (1,4)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Sytuacja życiowa, n (%)	Samotne mieszkanie Mieszkanie z opiekunem Mieszkanie w domu opieki	35 (11,9) 255 (86,7) 4 (1,4)	43 (14,8) 240 (82,5) 8 (2,7)	30 (9,9) 265 (87,5) 8 (2,6)	27 (8,9) 264 (87,4) 11 (3,6)
Skala MMSE – średnia (SD)		16,4 (3,1)	16,6 (3,1)	16,6 (2,9)	16,4 (3,0)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
		Badanie Feldman i wsp. 2007 [57]			
Cecha		Grupa badana (rywastygmina, 2xdobę) N=229	Grupa badana (rywastygmina, 3xdobę) N=227	Grupa kontrolna (placebo) N=222	
Wiek – średnia (SD), lata		71,0 (8,2)	71,4 (7,9)	71,7 (8,7)	
Płeć – mężczyźni, n* (%)		98 (43)	91 (40)	89 (40)	
Wzrost – średnia (SD), cm		164,2 (10,7)	163,5 (10,7)	163,5 (10,3)	
Masa ciała – średnia (SD), kg		66,7 (12,2)	65,9 (12,9)	65,9 (12,3)	
Czas trwania demencji – średnia (SD), miesiące		40,6 (31,2)	38,4 (24,5)	39,7 (28,2)	
Nasilenie choroby, n* (%)	Łagodne	103 (45)	97 (43)	100 (45)	
	Umiarkowane	121 (53)	124 (55)	115 (52)	
	Ciężkie	5 (2)	6 (3)	7 (3)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		18,8 (4,6)	18,3 (4,5)	18,7 (4,6)	
Skala GDS – średnia (SD), punkty		4,0 (0,9)	4,1 (0,8)	4,1 (0,9)	
Skala ADAS-cog – średnia (SD), punkty		27,7 (12,3)	28,1 (12,5)	28,5 (12,3)	
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
		Badanie Cumbo i wsp. 2014 [73]			
Cecha		Grupa badana (memantyna) N=48	Grupa kontrolna (chlorowodorek donepezylu) N=42	Grupa kontrolna (rywastygmina) N=46	Grupa badana (galantamina) N=41
Płeć, n (%)	Kobiety	27 (56,25)	23 (54,76)	24 (52,17)	22 (53,65)
	Mężczyźni	21 (43,75)	19 (45,23)	22 (47,82)	19 (46,34)
Wiek – średnia (SD), lata		78,5 (2,1)	78,4 (2,2)	78,2 (2,4)	78,3 (2,3)
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata		5,9 (3,0)	6,1 (2,9)	5,8 (3,2)	6,2 (2,9)
Czas trwania choroby – średnia (SD), lata		5,09 (1,8)	5,07 (1,9)	5,08 (1,8)	5,06 (1,9)
Nosiciel APOE ε4, n (%)	Nie	25 (52,08)	21 (50,00)	24 (52,17)	21 (51,21)
	Tak	23 (47,91)	21 (50,00)	22 (47,82)	20 (48,78)
Skala MMSE – średnia (SD; ogółem)		16,4 (3,0; 30)	16,3 (2,9; 30)	16,4 (2,9; 30)	16,2 (3,1; 30)
Skala IADL – średnia (SD; ogółem)		4,6 (2,1; 8)	4,4 (2,3; 8)	4,7 (2,1; 8)	4,3 (2,2; 8)
Skala ADL – średnia (SD; ogółem)		4,2 (1,8; 6)	4,1 (1,9; 6)	3,9 (1,9; 6)	4,3 (1,7; 6)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Skala HIS – średnia (SD; ogółem)	4,1 (0,9; 18)	3,9 (0,9; 18)	4,2 (0,7; 18)	4,2 (0,8; 18)
Skala NPI – średnia (SD; ogółem)	33,19 (2,8; 144)	34,52 (2,6; 144)	34,58 (2,5; 144)	35,15 (2,7; 144)
Skala BEHAVE-AD – średnia (SD; ogółem)	33,19 (3,1; 75)	34,07 (3,2; 75)	34,63 (3,1; 75)	35,10 (3,0; 75)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
Badanie Tariot i wsp. 2004 [74]-[79]				
Cecha	Grupa badana (memantyna + donepezyl) N=202		Grupa kontrolna (placebo + donepezyl) N=201	
Wiek – średnia (SD), lata	75,5 (8,45)		75,5 (8,73)	
Płeć – mężczyźni, n (%)	74 (37)		67 (33)	
Masa ciała – średnia (SD), kg[^]	70,1 (14,31)		66,4 (14,12)	
Rasa biała, n (%)	182 (90,1)		186 (92,5)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	9,9 (3,13)		10,2 (2,98)	
Czas trwania leczenia donepezylem – średnia (SD), tygodnie	126 (64,9)		129 (70,3)	
Dawka donepezylu – średnia (SD), mg	9,25 (1,79)		9,49 (1,88)	
Choroby współistniejące, n (%)	149 (73,8)		149 (74,1)	
Aktualnie stosowane leki/suplementy, n (%)	Ogółem	197 (97,5)	197 (98,0)	
	Tokoferol	131 (64,9)	120 (59,7)	
	Multiwitamina	80 (39,6)	78 (38,8)	
	Kwas acetylosalicylowy	73 (36,1)	76 (37,8)	
	Kwas askorbinowy	43 (21,3)	35 (17,4)	
	Paracetamol	32 (15,8)	25 (12,4)	
	Ekstrakt z miłorzębu japońskiego	31 (15,3)	24 (11,9)	
	Wapń	25 (12,4)	21 (10,4)	
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem masy ciała (p=0,003) [^] .			
Ashford i wsp. 2011 [80]-[81]				
Cecha	Grupa badana (memantyna + donepezyl) N=7		Grupa kontrolna (placebo + donepezyl) N=6	
Wiek – średnia (SD), lata	76,5 (9,6)		75,4 (6,3)	
Płeć – mężczyźni, n (%)[*]	6 (86)		2 (33)	
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata	15,4 (3,4)		13,2 (1,7)	
Rasa, n[*] (%)	Biała	5 (71)	4 (67)	
	Azjatycka	2 (29)	2 (33)	
Grupa etniczna, n[*] (%)	Hiszpańska/latynoska	1 (14)	0 (0)	

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Skala MMSE – średnia (SD), punkty	19,9 (4,8)	21,8 (3,1)	
Płynność językowa – średnia (SD), punkty	10,3 (6,6)	12,2 (2,1)	
Skala ADAS-cog – średnia (SD), punkty	41,5 (10,2)	49,2 (8,4)	
Skala ADL – średnia (SD), punkty	56,9 (16,7)	68,2 (5,1)	
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem płci, wyniku w skali ADL.		
Cecha	Lorenzi i wsp. 2011 [82]		
	Grupa badana (memantyna + inhibitor ChE) N=7	Grupa kontrolna (placebo + inhibitor ChE) N=8	
Wiek – średnia (SD), lata	77 (8)	76 (6)	
Płeć – mężczyźni, n (%)*	0 (0)	2 (25)	
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata	4,4 (0,7)	4,6 (0,7)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	15,57 (4,9)	13,12 (3,5)	
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha	Hermann i wsp. 2013 [83]-[84]		
	Grupa badana (memantyna + inhibitor ChE) N=182	Grupa kontrolna (placebo + inhibitor ChE) N=187	Kontynuacja badania N=297
Wiek – średnia (SD), lata	74,7 (7,9)	75,1 (6,9)	75,0 (7,3)
Płeć – mężczyźni, n (%)	77 (42,3)	77 (41,2)	125 (42,1*)
Czas trwania choroby ≥3 lat, n (%)	151 (83,0)	159 (85,0)	
Leczenie inhibitorami ChE – średnia, lata	Donepezyl 252,6 (n=115) Galantamina 124,0 (n=70) Rywastygmina 98,3 (n=57) Ogółem 474,9 (n=173)	287,7 (n=125) 161,9 (n=82) 93,6 (n=48) 543,2 (n=181)	-
Stosowanie leków psychoaktywnych, n (%)	Leki przeciwpsychotyczne Antydepresanty Anksjolityki 44 (24,3) 49 (26,9) 5 (2,7)	38 (20,3) 38 (20,3) 7 (3,7)	-
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	11,9 (3,1)	11,8 (2,9)	-
Skala NPI – średnia (SD), punkty	30,9 (14,8)	29,2 (13,3)	22,32 (15,41)
Skala SIB – średnia (SD), punkty	82,3 (14,6)	82,0 (12,9)	79,99 (16,36)
Skala CMAI – średnia (SD), punkty	16,6 (6,8)	15,8 (6,4)	-
Skala CIBIC-Plus – średnia (SD), punkty	-	-	4,52 (0,85)
Skala ADCS-ADL₁₉ – średnia (SD), punkty	-	-	33,43 (10,06)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha	Fox i wsp. 2012 [85]-[86]		
	Grupa badana (memantyna + inhibitor ChE)	Grupa kontrolna (placebo + inhibitor ChE)	

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



		N=72	N=77
Wiek – średnia (SD), lata		84,9 (6,7)	84,4 (6,6)
Płeć – mężczyźni, n (%)*		20 (27,8)	19 (24,7)
Rasa – biała, n (%)		71 (98,6)	75 (97,4)
Stadia demencji w skali FAST, n (%)	Umiarkowanie-ciężka	25 (34,7)	24 (31,2)
	Ciężka	35 (48,6)	42 (54,5)
	Bardzo ciężka	12 (16,7)	11 (14,3)
Skala Hachinski Ischemia Score – średnia (SD), punkty		1,4 (1,40)	1,2 (1,15)
Skala CMAI – średnia (SD), punkty		68,3 (16,1)	68,3 (19,2)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		7,3 (6,2)	7,3 (6,4)
Skala NPI – średnia (SD), punkty		37,1 (17,4)	36,1 (19,2)
Skala SIB – średnia (SD), punkty		52,7 (32,7)	54,1 (33,4)
Stosowane leki psychotropowe, n (%)*	Inhibitory ChE Leki	14 (19,4)	18 (23,4)
	przeciwpsychotyczne	30 (41,7)	28 (36,4)
	Antydepresanty	41 (56,9)	48 (66,7)
	Benzodiazepiny, leki nasenne	24 (33,3)	44 (57,1)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
		Porsteinsson i wsp. 2008 [87]	
Cecha		Grupa badana (memantyna + inhibitor ChE) N=217	Grupa kontrolna (placebo + inhibitor ChE) N=216
Wiek – średnia (SD), lata		74,9 (7,64)	76,0 (8,43)
Płeć – mężczyźni, n (%)*		100 (46,1)	105 (49,5)
Masa ciała – średnia (SD), kg		70,0 (14,9)	72,2 (14,7)
Skala HIS (ang. <i>Hachinski Ischemia Scale</i>) – średnia (SD), punkty		0,6 (0,76)	0,6 (0,68)
Skala MADRS (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>) – średnia (SD), punkty		5,7 (4,65)	5,3 (4,10)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		16,7 (3,67)	17,0 (3,64)
Donepezyl	Czas trwania leczenia – średnia (SD), tygodnie	106 (90)	114 (66)
	Dawka – średnia (SD), mg/dobę	9,5 (1,5)	8,9 (2,1)
	Liczebność - n (%)	154 (71,0)	137 (63,4)
Rywastygmina	Czas trwania leczenia – średnia (SD), tygodnie	72 (42)	62 (31)
	Dawka – średnia (SD), mg/dobę	9,2 (2,8)	10,0 (2,6)
	Liczebność - n (%)	33 (15,2)	44 (20,4)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Galantamina	Czas trwania leczenia – średnia (SD), tygodnie	49 (35)	51 (33)
	Dawka – średnia (SD), mg/dobę	19,7 (4,6)	19,4 (5,2)
	Liczebność - n (%)	30 (13,8)	35 (16,2)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Badanie Wilkinson i wsp. 2012 [88]-[89]			
Cecha		Grupa badana (memantyna) N=133	Grupa kontrolna (placebo) N=144
Wiek – średnia (SD), lata		74 (9)	74 (9)
Płeć – mężczyźni, n (%)*		50 (38)	69 (48)
Masa ciała – średnia (SD), kg		69 (14)	71 (14)
Wskaźnik BMI – średnia (SD), kg/m²		25,1 (4)	25,5 (4)
Czas trwania choroby – średnia, lata		3,9	3,7
Choroby współistniejące, n (%)	Ogółem	116 (87)	124 (86)
	Nadciśnienie	50 (38)	58 (40)
	Hipercholesterolemia	18 (14)	21 (15)
	Zapalenie kostno-stawowe	18 (14)	19 (13)
	Cukrzyca typu II	11 (8)	13 (9)
	Niedoczynność tarczycy	7 (5)	13 (9)
	Depresja	9 (7)	10 (7)
	Astma	4 (3)	9 (6)
	Niestrawność	7 (5)	3 (2)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Badanie Saxton i wsp. 2012 [90]-[91]			
Cecha		Grupa badana (memantyna) N=135	Grupa kontrolna (placebo) N=129
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		74,8 (8,1; 52-94)	75,1 (8,7; 53-92)
Płeć – mężczyźni, n (%)*		55 (40,7)	55 (42,6)
Rasa biała, n (%)		122 (90,4)	118 (91,5)
Masa ciała – średnia (SD; zakres), kg		68,1 (13,2; 35,0-114,0)	69,2 (13,9; 39,9-107,3)
Czas trwania edukacji – średnia (SD; zakres), lata		11,7 (2,9; 5-24)	11,3 (3,0; 0-18)
Skala MMSE – średnia (SD; zakres)		15,7 (2,7; 10-19)	16,0 (2,5; 10-20)
Stosowanie inhibitorów ChE, n (%)	Donepezyl	44 (32,6)	39 (30,2)
	Galantamina	27 (20,0)	27 (20,9)
	Rywastygmina	1 (0,7)	2 (1,6)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Badanie Dysken i wsp. 2014 [92]-[95]			
Cecha		Grupa badana (memantyna +	Grupa kontrolna (placebo +
		Grupa kontrolna (witamina E +	Grupa badana (memantyna +

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



		placebo + inhibitory ChE N=155	placebo + inhibitory ChE N=152	placebo + inhibitory ChE N=152	witamina E + inhibitory ChE N=154
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		78,8 (7,2; 53-92)	79,4 (7,0; 61-96)	78,6 (7,2; 55-93)	78,3 (7,0; 54-94)
Płeć – mężczyźni, n (%)		149 (96)	149 (98)	146 (96)	150 (97)
Rasa, n (%)	Biała	132 (85)	131 (86)	131 (86)	136 (88)
	Czarna	21 (14)	20 (13)	21 (14)	18 (12)
	Inna	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
	Latynoska	15 (10)	19 (13)	17 (11)	15 (10)
Wykształcenie, n (%)	Niepełne średnie	41 (26)	29 (19)	41 (27)	26 (17)
	Średnie	48 (31)	56 (37)	46 (30)	57 (37)
	Niepełne wyższe	38 (25)	33 (22)	27 (18)	37 (24)
	Wyższe	28 (18)	34 (22)	38 (25)	34 (22)
Status APOE ε4, n (%)	Brak nosicielstwa	48 (45,7)	55 (53,4)	47 (49,0)	59 (53,2)
	1 allel	44 (41,9)	38 (36,9)	39 (40,6)	44 (39,6)
	2 allele	13 (12,4)	10 (9,7)	10 (10,4)	8 (7,2)
Wskaźnik ryzyka Charlston – średnia (SD), punkty		2,4 (1,6)	2,7 (1,8)	2,4 (1,7)	2,4 (1,8)
Wskaźnik schorzeń współistniejących, n (%)	≤1	73 (47)	71 (47)	64 (42)	75 (49)
	2	43 (28)	36 (24)	39 (26)	40 (26)
	≥3	39 (25)	45 (30)	49 (32)	39 (25)
Stosowanie inhibitorów ChE, n (%)	Chlorowodorek donepezylu	100 (65)	96 (63)	104 (68)	100 (65)
	Rywastygmina	47 (30)	55 (36)	43 (28)	49 (32)
	Galantamina	8 (5)	1 (1)	5 (3)	4 (3)
Czas trwania terapii inhibitorami ChE do randomizacji – średnia (SD)	≤12 tygodni	36 (23)	37 (24)	46 (31)	49 (32)
	>12 tygodni	119 (77)	115 (76)	105 (69)	104 (68)
Skala ADCS-ADL – średnia (SD; zakres), punkty		57,3 (14,2; 11-78)	56,8 (13,7; 8-78)	56,6 (14,9; 13-78)	56,4 (14,0; 15-78)
Skala MMSE – średnia (SD; zakres), punkty		20,8 (3,8; 12-26)	20,8 (3,8; 12-26)	21,3 (3,3; 12-26)	21,3 (3,4; 12-26)
Skala ADAS-cog – średnia (SD; zakres), punkty		19,5 (7,9; 2,3-50,0)	19,1 (8,4; 3,0-46,3)	18,5 (8,8; 5,0-51,0)	18,0 (8,4; 4,0-56,0)
Skala NPI – mediana (zakres), punkty		8,0 (0-95)	8,0 (0-62)	7,5 (0-61)	8,0 (0-81)
Czas trwania opieki mediana (zakres), godziny		3,2 (0-49)	3,0 (0-59)	2,7 (0-144)	3,2 (0-97)
Stopień zależności od opiekuna w skali DS, n (%)	0	6 (4)	3 (2)	5 (3)	8 (5)
	1	6 (4)	5 (3)	8 (5)	8 (5)
	2	91 (59)	79 (52)	85 (56)	80 (52)
	3	35 (23)	37 (24)	31 (20)	31 (20)
	4	7 (5)	8 (5)	4 (3)	10 (6)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	5	10 (6)	20 (13)	19 (13)	17 (11)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 90. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego biorównoważności.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[96] Badanie biorównoważności	RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte, jednoosrodkowe (1 ośrodek w Kanadzie), w układzie krzyżowym, typu IIA [^] , brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> . Czas trwania badania: luty 2012 – marzec 2012. Sponsor: Genepharm (Europe) Trading Limited. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.	Zdrowi ochotnicy. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) N=20 (zrandomizowani). Grupa kontrolna: memantyna (tabletki powlekane) N=20 (zrandomizowani). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w pojedynczej dawce 20 mg/dobę. Grupa kontrolna: memantyna (tabletki powlekane) w pojedynczej dawce 20 mg/dobę. Biorównoważność i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.	<u>Okres leczenia:</u> przyjęcie 2 pojedynczych dawek memantyny. <u>Okres obserwacji:</u> 3 dni i 28-dniowa faza wyplukiwania.	Grupa badana: memantyna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) n=0 (0%*).* Grupa kontrolna: memantyna (tabletki powlekane) n=0 (0%*).* Łącznie: 0/20 osób (0%*).*	- ocena biorównoważności memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i tabletek powlekanych [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - profil bezpieczeństwa [<u>dotatkowy punkt końcowy badania</u>].	<u>Kryteria włączenia:</u> - zdrowi, niepalący (od ≥6 miesięcy) ochotnicy – mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży, - wiek ≥18 lat, - wskaźnik masy ciała (BMI) w granicach: 18,5-30,0 kg/m ² , - prawidłowe wyniki badania EKG, parametrów życiowych, badań laboratoryjnych i lekarskich, - skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w zakresie 95-140 mm Hg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w zakresie 55-90 mm Hg, 50-100 uderzeń serca na minutę lub uznane przez badacza za klinicznie nieistotne, - prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub uznane przez badacza za klinicznie nieistotne, - zdolność zrozumienia celu badania, - zdolność do pozostawiania przez ≥16 godzin na czczo i spożywania standardowych posiłków, - zdolność wypełnienia wymogów protokołu badania, - zgoda na niewykonywanie w trakcie badania tatuaży lub przeklewanie ciała, - zgoda na rezygnację z kierowania pojazdami lub innymi maszynami w przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub ospałości po podaniu badanego leku do ich ustąpienia, - kobiety w wieku rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciążowego wykonanego w okresie 21 dni przed włączeniem do badania i stosujące skuteczne środki antykoncepcyjne (niezawierające hormonów wkładki domaciczne stosowane od ≥3 miesięcy przed włączeniem do badania, mechaniczne metody antykoncepcji zawierające lub stosowane w połączeniu ze środkami plemnikobójczymi, przebycie zabiegu sterylizacji, abstynencja seksualna w trakcie badania), - kobiety niebędące w wieku rozrodczym (po menopauzie – wystąpienie ostatniej miesiączki ≥1 rok wcześniej, obustronna ooforektomia z lub bez histerektomii i brak krwawienia w okresie ≥6 ostatnich miesięcy, histerektomia i brak krwawienia w okresie ≥3 ostatnich miesięcy),

						<p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie lub aktualnie klinicznie istotne schorzenia: wątroby (np. zaburzenia czynności wątroby), nerek lub układu moczowo-płciowego (np. zaburzenia czynności nerek, nerkowa kwasica kanalikowa), przewodu pokarmowego, sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze), mózgowo-naczyniowe, płuc, gruczołów endokrynych, odporności, mięśniowo-szkieletowe, neurologiczne (np. napady, padaczka), psychiczne, skórne, hematologiczne (chyba, że zostały uznane przez badacza za klinicznie nieistotne), - w wywiadzie lub aktualnie klinicznie istotne zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (np. przewlekła biegunka, wrzodziejące zapalenie jelit), niekontrolowane zaburzenia pokarmowe (np. biegunka, wymioty), inne zaburzenia, które mogłyby wpłynąć na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku doświadczane w okresie 7 dni przed przyjęciem leku, - nieprawidłowe wyniki badania pH moczu lub poziomu potasu (chyba, że zostały uznane przez badacza za klinicznie nieistotne), - przebycie klinicznie istotnej choroby w okresie 30 dni przed przyjęciem leku, - klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniu lekarskim lub zaburzenia czynności narządów, <ul style="list-style-type: none"> - pozytywny wynik testów na: zakażenie wirusem HIV, obecność antygenów powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, obecność narkotyków lub leków (marihuany, amfetaminy, barbituranów, kokainy, opiatów, fencyklidyny, benzodiazepin), obecność alkoholu w wydychanym powietrzu lub kotyniny, pozytywny wynik testu ciążowego, - w wywiadzie lub aktualnie występujące: uzależnienie od alkoholu w okresie 1 roku przed włączeniem do badania, uzależnienie od leków lub narkotyków, nadwrażliwość lub reakcje idiosynkratyczne na memantynę lub podobne substancje, napady padaczkowe, zakażenie dróg moczowych, w tym zakażenie bakterią z rodzaju <i>Proteus</i> w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, alergię pokarmowe i/lub konieczność stosowania diety, ciężkie reakcje alergiczne (np. reakcje anafilaktyczne lub obrzęk naczynioruchowy), - nietolerancja i/lub trudności z pobraniem krwi z żyły, - nietypowe nawyki żywieniowe lub zmiany w nawykach żywieniowych w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania (np. przejście na wegetarianizm, znaczące spożycie środków zobojętniających sok żołądkowy, poszczenie, stosowanie diety bogatej w białko),
--	--	--	--	--	--	---

						<ul style="list-style-type: none"> - osoby, które oddały krew w okresie 30-56 dni przed włączeniem do badania, - osoby, które oddały osocze w okresie 7 dni przed włączeniem do badania, - uczestniczenie w innym badaniu klinicznym lub stosowanie leku eksperymentalnego w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, - spożycie pokarmu lub napojów zawierających kofeinę/ metyloksantyny, ziarna maku, alkohol w okresie 48 godzin lub grejpfruty i/lub pomelo w okresie 10 dni przed włączeniem do badania, - stosowanie leków na receptę w okresie 14 dni przed włączeniem do badania, - stosowanie antagonistów NMDA (np. amantadynę, ketaminę lub deksztrometorfan), fenytoinę, cymetydynę, ranitydynę, prokainamid, kwinidynę, nikotynę, hydrochlorotiazyd, doustne antykoagulanty (np. warfarynę), L-dopa, dopaminergicznych agonistów (np. ropinirol), leki przeciwcholinergiczne (np. dicyklomin, atropinę), środki zobojętniające sok żołądkowy w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, - stosowanie innych leków nieprzepisywanych na receptę (np. multiwitaminowych, ziołowych, spożywczych suplementów i/lub herbat) w okresie 14 dni przed włączeniem do badania, - stosowanie doustnych lub przezskórnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie dożylnych, w postaci implantów, dopochwowych lub domacicznych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - przebycie ciężkich zabiegów chirurgicznych w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania (chyba, że badacz zdecydował inaczej), <ul style="list-style-type: none"> - trudności z przełykaniem całych tabletek, - trudności z przyjmowaniem tabletek rozpadających się w jamie ustnej, <ul style="list-style-type: none"> - przekłuty język, - kobiety ciężarne lub karmiące, - brak możliwości lub chęci dostarczenia pisemnej zgody na udział w badaniu, - wykonanie tatuażu lub przekłucie ciała w okresie 30 dni przed włączeniem do badania.
--	--	--	--	--	--	---

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego biorównoważności.

Cecha	Badanie biorównoważności 2012 [96]	
	Grupa badana (memantyna w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej) N=20	Grupa kontrolna (memantyna w postaci tabletek powlekanych) N=20
Wiek – średnia (SD; mediana [zakres]), lata	46 (11; 48 [26 – 60])	
Płeć – mężczyźni, n (%)	10 (50)	
Wzrost – średnia (SD; mediana [zakres]), cm	163,9 (11,1; 163,3 [147,1 – 186,8])	
Masa ciała – średnia (SD; mediana [zakres]), kg	73,1 (12,8; 71,6 [50,0 – 104,1])	
Wskaźnik masy ciała (BMI) – średnia (SD; mediana [zakres]), kg/m ²	27,0 (2,0; 27,4 [23,1 – 29,9])	
Rasa, n (%)	Biała 7 (35) Czarna 7 (35) Latynoska 4 (20) Azjatycka 2 (10)	
KOMENTARZ		
Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Tabela 92. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[100] Hu i wsp. 2006 (publikacja w języku chińskim, tylko abstrakt w języku angielskim)	RCT (brak opisu metody randomizacji), brak zamaskowania, wieloośrodkowe (6 ośrodków w Chinach), w układzie równoległym, typu IIA [^] , brak danych jakiego typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> . Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: 1/5. Ocena w skali Grade: średnia.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=50 (zrandomizowani). Grupa kontrolna: donepezyl N=50 (zrandomizowani). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (w ciągu 1. tygodnia stosowano memantynę w dawce 5 mg/dobę, w 2. tygodniu - 10 mg/dobę, w 3. tygodniu – 15 mg/dobę, do uzyskania dawki 20 mg/dobę w 4. tygodniu). Grupa kontrolna: donepezyl (brak danych w jakiej formie) w dawce 5 mg/dobę. Brak danych w jakich populacjach oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo.	<u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni.	Brak danych	Ocena w skali: - MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - Blessed-Roth, - GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>).	<u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, - uzyskali 10-26 punktów w skali MMSE. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych. Brak charakterystyki populacji włączonej do badania.

<p>[101] Waldemar i wsp. 2008</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania), jednoośrodkowe (1 ośrodek w Danii), w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: H. Lundbeck A/S. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanie-ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + placebo N=24 (populacja PPA i bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: memantyna + donepezyl - > placebo N=22 (populacja PPA i bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna + placebo Grupa kontrolna: memantyna + donepezyl - > placebo. Wszyscy pacjenci w fazie przesiewowej badania otrzymywali donepezyl w dawce 10 mg/dobę przez 1-2 tygodnie. W grupie badanej całkowicie zaprzestano stosowania donepezylu, a w grupie kontrolnej dawkę donepezylu stopniowo zmniejszano przez 2 tygodnie i podawano w dawce 5 mg/dobę. Równocześnie w obu grupach rozpoczęto podawanie memantyny (brak danych w jakiej formie) w dawce 5 mg/dobę, dawkę memantyny stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do dawki docelowej wynoszącej 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji PPA (ang. <i>Per Protocol Analysis</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i dla których jest co najmniej 1 ważny pomiar w skali CGI-C. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + placebo n=2 (8,3%*[*]). Grupa kontrolna: memantyna + donepezyl -> placebo n=1 (4,5%*[*]). Łącznie: 3/46 osób (6,5%).</p>	<p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera, - uzyskanie ≤ 18 punktów w skali MMSE, - stosowanie co najmniej 6 miesięcy donepezylu przed fazą przesiewową badania, - brak skuteczności leczenia donepezylem w ocenie lekarza w oparciu o wyniki uzyskane w skali MMSE, pogorszenie zachowania i/lub sprawności w wykonywaniu codziennych czynności ocenianych w skali ADL, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak.</p>
<p>[102] Jones i wsp. 2007</p>	<p>RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (taki sam wygląd tabletek), wieloośrodkowe (5 ośrodków w Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>. Czas trwania badania: czerwiec 2003 –</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa I: memantyna (1xdobę – szybki wzrost dawki) N=27 (zrandomizowani do badania, populacja ITT). Grupa II: memantyna (1xdobę – wolny wzrost dawki) N=25 (zrandomizowani do badania, populacja ITT). Grupa III: memantyna (2xdobę) N=26 (zrandomizowani do badania, populacja ITT). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Grupa I: memantyna n=3 (11,1%*[*]). Grupa II: memantyna n=1 (4,0%*[*]). Grupa III: memantyna n=2 (7,7%*[*]). Łącznie: 6/78 osób (7,7%*[*]).</p>	<p>- profil bezpieczeństwa [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression - Change</i>), - ocena w skali CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression - Severity</i>) [<u>dotychczasowe punkty końcowe badania</u>]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 50 lat, - diagnoza demencji typu Alzheimera wg kryteriów DSM-IV, - uzyskanie ≤ 18 punktów w skali MMSE, wskazując na chorobę Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, - pacjenci zdolni do przemieszczania się, - godny zaufania opiekun nadzorujący stosowanie się do zaleceń leczenia, - dobry stan zdrowia, - pisemna zgoda pacjenta i jego opiekuna na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie inhibitorów ChE</p>

	<p>kwiecień 2004. Sponsor: H. Lundbeck A/S. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>W grupie I pacjenci rozpoczęli leczenie od dawki 10 mg/dobę memantyny, która wzrosła o 10 mg/dobę w 3. tygodniu trwania badania. W grupie II i III pacjenci rozpoczęli leczenie od dawki 5 mg/dobę memantyny w 1. tygodniu, 10 mg/dobę w 2. tygodniu, 15 mg/dobę w 3. tygodniu i 20 mg/dobę od 4. tygodnia. W grupie II pacjenci przyjmowali memantynę w 1 dawce, a w grupie III w 2 dawkach. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) – brak definicji, przeprowadzono analizę LOCF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) i OC (ang. <i>Observed Case</i>).</p>				<p>w stałej dawce, których przyjmowanie rozpoczęto ≤3 miesiące przed włączeniem do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie memantyną, - stosowanie w ciągu ≤30 dni przed włączeniem do badania: leków eksperymentalnych, antagonistów receptorów NMDA, inhibitorów ChE w niestabilnej dawce, klasyczne lub atypowe leki przeciwpsychotyczne, - stosowanie w ciągu ≤6 miesięcy dni przed włączeniem do badania leków przeciwpsychotycznych typu depot, - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania.</p>
[103] Dautzenberg i wsp. 2006	<p>Otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe (brak danych w ilu ośrodkach w Holandii), podtyp IIC. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanie-ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna, pacjenci wcześniej leczeni inhibitorami ChE N=18, Grupa kontrolna: memantyna, pacjenci wcześniej nieleczeni N=29 (zarejestrowani do badania, populacja OC). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (leczenie rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę i zwiększono ją co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej wynoszącej 20 mg/dobę w 4. tygodniu trwania badania). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji OC (ang. <i>Observed Case</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 14 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 14 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=6/47 (12,8%*).</p>	<p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza choroby Alzheimera według kryteriów DSM-IV. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
[104] Sevilla i wsp. 2009	<p>Otwarte, prospektywne, przekrojowe, wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków w Hiszpanii), podtyp IIIA. Czas trwania badania: wrzesień – grudzień 2007. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera (niezależnie od nasilenia). <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=60 (n=50 tabletki, n=10 roztwór; zarejestrowani do badania), Grupa kontrolna: donepezyl N=546 (n=371 tabletki, n=175 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej; zarejestrowani do badania), Grupa kontrolna: rywastygmina N=106 (n=49 tabletki, n=57 roztwór; zarejestrowani do badania), Grupa kontrolna: galantamina N=99 (n=41 tabletki, n=48 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o przedłużonym uwalnianiu, n=10 roztwór; zarejestrowani do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki lub</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 3 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=0 (0%*).</p>	<p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali SATMED-Q (ang. <i>Self-Administration of Treatment Satisfaction for Medication Questionnaire</i>).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >50 lat, - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera według kryteriów DSM-IV i NINCDS-ADRDA, - leczenie memantyną, rywastygminą, galantaminą lub donepezylem, - godny zaufania opiekun, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak godnego zaufania opiekuna, - współistniejąca choroba, która mogłaby wpłynąć na udział pacjenta w badaniu, - stan kliniczny wskazujący na wcześniejszą rezygnację z udziału w badaniu, - brak chęci lub możliwości uczestniczenia w badaniu.</p>

		<p>roztwór) w średniej dawce 20,2 (± 4,4) mg/dobę,</p> <p>Grupa kontrolna: donepezyl (tabletki lub tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w średniej dawce 9,1 (± 2,1) mg/dobę,</p> <p>Grupa kontrolna: rywastygmina (tabletki lub roztwór) w średniej dawce 9,6 (± 4,7) mg/dobę,</p> <p>Grupa kontrolna: galantamina (tabletki, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o przedłużonym uwalnianiu lub roztwór) w średniej dawce 19,7 (± 5,8) mg/dobę.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji pacjentów zarejestrowanej do badania.</p>				
<p>[105] Lopez i wsp. 2009, [106] Lopez i wsp. 2000 (abstrakt), [107] Lopez i wsp. 2000 (abstrakt)</p>	<p>Otwarte, obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych), podtyp IIIA.</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 1986 – luty 2006.</p> <p>Sponsor: National Institute on Aging, VISN 4 Mental Illness Research Education and Clinical Center.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u></p> <p>Kohorta I: Grupa badana: memantyna/ inhibitory ChE, N=144 Grupa kontrolna: inhibitory ChE, N=526 Grupa kontrolna: brak leczenia N=866.</p> <p>Kohorta II: Grupa badana: memantyna/ inhibitory ChE, N=140 Grupa kontrolna: inhibitory ChE, N=289</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna/ inhibitory ChE (brak danych w jakiej postaci). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji PP (ang. <i>Per Protocol</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> ponad 1 rok. <u>Okres obserwacji:</u> ponad 1 rok.</p>	<p>Kohorta I: Grupa badana: memantyna + inhibitory ChE n=4 (2,8%*), Grupa kontrolna: inhibitory ChE n=139 (26,4%*), Grupa kontrolna: brak leczenia n=450 (52,0%*). Łącznie: 593/1536 (38,6%*).</p> <p>Kohorta II: brak danych.</p>	<p>- czas do przyjęcia do ośrodka opieki, - czas do zgonu, - czas do spadku oceny w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) ≤9 punktów, - czas do spadku oceny w skali BDRS (ang. <i>Blessed Dementia Rating Scale</i>) ≤12 punktów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - godny zaufania opiekun, - pisemna zgoda pacjenta i jego opiekuna udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - schizofrenia, zaburzenia maniakalno-depresyjne, zaburzenia schizoaktywne, - wcześniejsze leczenie elektrowstrząsami, - uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 2 lat z początkami zaburzeń zdolności poznawczych przed włączeniem do badania, - choroba nowotworowa zdiagnozowana w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, - klinicznie istotna lub niestabilna choroba, która mogłaby wpłynąć na uzyskiwane przez pacjentów wyniki w testach zdolności poznawczych (np. przewlekła niewydolność nerek, przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, ciężka choroba płuc).</p>
<p>[108] Atri i wsp. 2008</p>	<p>Otwarte, prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), podtyp IIIC.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: National Institutes of Aging, NIH Loan Repayment Program.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna + inhibitory ChE, N=116, (zarejestrowani do badania). Grupa kontrolna: inhibitory ChE, N=122, (zarejestrowani do badania). Grupa kontrolna: objawowe leczenie, N=144 (zarejestrowani do badania).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna + inhibitory ChE (brak danych w jakiej formie i dawce). Grupa kontrolna: inhibitory ChE – donepezyl, rywastygmina, galantamina (brak danych w jakiej formie i dawce). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji pacjentów zarejestrowanych do badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 30 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 30 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + inhibitory ChE n=29 (25%). Grupa kontrolna: inhibitory ChE n=41 (34%). Grupa kontrolna: leczenie objawowe n=26 (18%). Łącznie: 96/382 osoby (25,1%).</p>	<p>- ocena w subskali IMC (ang. <i>Information-Memory-Concentration</i>) skali BDS (ang. <i>Blessed Dementia Scale</i>), - ocena w skali Windraub ADL (ang. <i>Activities of Daily Living scale</i>)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera, - co najmniej 3 wizyty kontrolne i pełen zestaw wyników badań sprawności i zdolności poznawczych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>

<p>[109] Beuachet i wsp. 2013 [110] NCT01315704</p>	<p>Badanie pilotowe, otwarte, obserwacyjne, przekrojowe, prospektywne, jednoośrodkowe (1 ośrodek we Francji), typu IIIA[^]. Czas trwania badania: czerwiec 2011 – grudzień 2012. Sponsor: Lundbeck France pharmaceutical company. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=41 (włączeni do badania). Grupa kontrolna: inhibitory ChE (donepezyl, rywastygmina, galantamina) N=43 (włączeni do badania). Grupa kontrolna: nieleczeni N=36 (włączeni do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę. Grupa kontrolna: inhibitory ChE: donepezyl (brak danych w jakiej postaci) w dawce 5 mg/dobę, rywastygmina w dawce 9,6 mg/dobę (w plastrach), galantamina (brak danych w jakiej postaci) w dawce 16 mg/dobę. Oceny dokonywano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> ≥6 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> ≥6 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=0 (0%). Grupa kontrolna: inhibitory ChE n=0 (0%). Grupa kontrolna: nieleczeni n=0 (0%). Łącznie: 0/120 osób (0%).</p>	<p>- wpływ leczenia memantyną lub inhibitorami ChE na chód.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ambulatoryjni z nowo zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, którzy co najmniej raz odbyli wizytę kontrolną i mieli przeprowadzone przynajmniej 2 analizy chodu rozdzielone okresem co najmniej 6 miesięcy, - niestosowanie leków przeciw demencji przed włączeniem do badania, - pacjenci leczeni przeciw demencji musieli stosować memantynę lub inhibitory ChE przez co najmniej 3 miesiące, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków rozszerzających naczynia w mózgu, - niewydolność nerek, - pozapiramidowa sztywność kończyn górnych, - ostra choroba przebyta w ostatnim miesiącu, - ciężkie schorzenia ortopedyczne, - depresja, - pacjenci wymagający pomocy przy chodzeniu, - stosowanie leków przeciwcholinergicznym.</p>
<p>[111] Beuachet i wsp. 2011</p>	<p>Badanie otwarte, prospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe (1 ośrodek we Francji), typu IIIA[^]. Czas trwania badania: czerwiec 2009 – listopad 2010. Sponsor: Gérontopôle des Pays de la Loire. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=17 (włączeni do badania). Grupa kontrolna: nieleczeni N=32 (włączeni do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę po 4 tygodniach, podawanej w 1 dawce). Grupa kontrolna: nieleczeni. Oceny dokonywano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 211,0 dni (średnia). <u>Okres obserwacji:</u> 211,0 dni (średnia).</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=0 (0%). Grupa kontrolna: nieleczeni n=0 (0%). Łącznie: 0/49 osób (0%).</p>	<p>- wpływ leczenia memantyną na chód.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci nieleczeni przeciw demencji, - pacjenci ambulatoryjni ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera wg kryteriów DSM-IV, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niewydolność nerek, - ostra choroba przebyta w ostatnim miesiącu, - ciężkie schorzenia ortopedyczne, - pacjenci wymagający pomocy przy chodzeniu.</p>
<p>[112] Riepe i wsp. 2006, [113] Riepe i wsp. 2007</p>	<p>Badanie otwarte, z historyczną grupą kontrolną, wieloośrodkowe (20 ośrodków w Niemczech), typu IIIB[^]. Czas trwania badania: wrzesień 2003 – maj 2004.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + rywastygmina N=95 (włączeni do badania). Grupa kontrolna: placebo N=235 (historyczną grupę kontrolną stanowili pacjenci uczestniczący w badaniu Corey-Bloom 1998 [61]). <u>Schemat leczenia</u></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + rywastygmina n=9 (9,5%). Grupa kontrolna: placebo n=0 (0%). Łącznie: 9/330 osób (2,7%*).</p>	<p>-ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>) <u>[główny punkt końcowy badania]</u>, - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₂₃ (ang. <i>23-item Alzheimer's</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 50-90 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≥10 - ≤20 punktów w skali MMSE, - leczenie rywastygminą w dawce 6-12 mg/dobę przez maksymalnie 24 tygodnie przed włączeniem do badania, - otrzymywanie stałej dawki rywastygminy na 2 tygodnie przed włączeniem do badania,</p>

	<p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, N.J. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 5-20 mg/dobę + (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę po 4 tygodniach lub maksymalnej dawki tolerowanej, podawana w 2 podzielonych dawkach) + rywastygmina (brak danych w jakiej postaci) w dawce 6-12 mg/dobę (podawana w 2 podzielonych dawkach).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako populacja pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę w ramach terapii skojarzonej i dla których istnieją pomiary w skali ADAS-cog wstępne i po leczeniu z brakiem najwyższej pomiaru 1 pozycji. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę w ramach terapii skojarzonej.</p>			<p><i>Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i>), - ocena w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>), - ocena w testach neuropsychologicznych, - profil bezpieczeństwa <u>[pozostałe punkty końcowe badania]</u>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zdolność czytania, pisania i mówienia w języku niemieckim, - obecność opiekuna nadzorującego leczenie i stan zdrowia pacjenta, - pisemna zgoda pacjentów i/lub ich opiekunów na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: witaminy E, ekstraktu miłorzębu japońskiego, preparatów wspomagających funkcje poznawcze (np. acetaminofen, acetyl karnityny, ergolod) lub leków psychotropowych (np. neuroleptyki, przeciwdepresanty, anksjolityki w tym benzodiazepiny, leki przeciwpadaczkowe) u pacjentów, u których przerwanie leczenia nie było możliwe, ale dawki leków pozostałe stałe w trakcie trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaawansowana, ciężka, postępująca lub niestabilna choroba, która mogłaby wpłynąć na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lub zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, - zdiagnozowana ciężka neurologiczna lub psychiczna choroba inna od choroby Alzheimera (np. aktywna, niekontrolowana padaczka), - leczenie donepezylem, galantaminą lub tauryną w okresie 4 tygodni przed pomiarami wstępnymi, - w wywiadzie w ciągu ostatniego roku lub aktualnie zdiagnozowana choroba mózgowo-naczyniowa (np. udar mózgu, przejściowe zdarzenie niedokrwienne, tętniaki), - aktualnie zdiagnozowany ciężki epizod depresyjny zgodnie z kryteriami DSM-IV (dopuszczono pacjentów, którzy byli skutecznie leczeni i przez ostatnie 4 tygodnie przed włączeniem do badania stosowali stałą dawkę leku przeciwdepresyjnego), - diagnoza innej choroby wg kryteriów DSM-IV osi I, która mogłaby wpłynąć na ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. schizofrenia lub choroba dwubiegunowa).
<p>[114] Holthoff i wsp. 2013, [115] Holthoff i wsp. 2011, [116] NCT00804271</p>	<p>Non-RCT, otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy III, wieloośrodkowe (47 ośrodków w Niemczech i Austrii), podtyp IVB. Czas trwania badania: grudzień 2008 – listopad 2010. Sponsor: Merz Pharmaceuticals</p>	<p>Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=451 (populacja bezpieczeństwa), N=397 (populacja FAS), N=319 (populacja PPS). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki 20 mg/dobę w ciągu</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 18 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=64 (14,2%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ROSA (ang. <i>Relevant Outcome Scale for Alzheimer's Disease</i>), - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale - Cognitive</i>), - ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów według NINCDS-ADRDA i DSM-IV dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - godny zaufania opiekun, - dopuszczalne było stosowanie inhibitorów ChE, jeśli podawane były w stałej dawce od 2 miesięcy, - pacjenci wcześniej nieleczeni, z dopiero zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekunów.

	<p>GmbH, Frankfurt, Niemcy. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>pierwszych 4 tygodni trwania badania). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>) zdefiniowanej jako populacja bezpieczeństwa, w której pacjenci zostali ocenieni w skali ROSA przy każdej wizycie kontrolnej oraz w populacji PPS (ang. <i>Per Protocol Set</i>) zdefiniowanej jako populacja FAS, w której pacjenci nie dopuścili się poważnego naruszenia protokołu badania. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa SES (ang. <i>Safety Evaluation Set</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>			<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali DAD (ang. <i>Disability Assessment for Dementia Scale</i>), - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - profil bezpieczeństwa. 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie memantyny w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie przeciwwskazanych leków np. ogólnych lub miejscowo działających anestetyków, leków rozkurczających mięśnie, leki przeciwparkinsonowskie, - klinicznie istotna, niestabilna choroba ośrodkowego układu nerwowego lub psychiczna inna od choroby Alzheimera, - zdiagnozowana choroba nowotworowa, aktualnie leczona, - aktywna choroba płuc, nerek, wątroby, gruczołów endokrynych lub sercowo-naczyniowa, - nieleczony niedobór witaminy B₁₂, hormonu tyreotropowego (TSH) lub kwasu foliowego w ciągu 2 miesięcy przed fazą przesiewową, - w wywiadzie ciężka alergia na leki lub nadwrażliwość, - udział w innym badaniu w ciągu 60 dni przed fazą przesiewową, - choroba lub stan medyczny, które mogłyby wpłynąć na wyniki dotyczące bezpieczeństwa leku, - niechęć lub brak możliwości wypełnienia wymogów badania, - kobiety ≥2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji.
<p>[117] Herrmann i wsp. 2011, [118] Benhabib i wsp. 2013, [119] NCT00401167</p>	<p>Non-RCT, otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy IV, wieloośrodkowe (2 ośrodki w Kanadzie), podtyp IVB. Czas trwania badania: listopad 2006 – styczeń 2010. Sponsor: Lundbeck Canada, Inc., Montreal, QC, Kanada. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=31 (populacja ITT), N=24 (populacja OCA). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto w dawce 5 mg/dobę w ciągu pierwszego tygodnia i zwiększono co tydzień o 5 mg/dobę, do dawki docelowej 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach; pacjenci z zaburzeniami w czynności nerek otrzymywali maksymalną dawkę 5 mg/dobę). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) - brak definicji. Skuteczność kliniczną oceniano również w populacji OC (ang. <i>Observed Case</i>) czyli w populacji pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 3 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=7 (22,6%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI-NH (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home</i>) [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), - ocena w skali CMAI (ang. <i>Cohen Mansfield Agitation Inventory</i>), - ocena w skali M-NCAS (ang. <i>Modified Nursing Care Assessment Scale</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali ADCS-ADL_{sev} (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living scale for severe AD</i>) - ocena w skali QUALID (ang. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci zamieszkujący ośrodki opieki, - wiek ≥65 lat, - spełnienie kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera, - nasilenie choroby Alzheimera umiarkowane do ciężkiego - uzyskanie 0-15 punktów w skali MMSE, - istotne nasilenie behawioralnych i psychologicznych objawów demencji oceniane w skali NPI-NH – uzyskanie ≥10 punktów, - istotne pobudzenie i agresja oceniane w subskali NPI-NH – uzyskanie ≥1 punktu, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niestabilna choroba, która mogłaby wpłynąć na udział w badaniu.

					Quality of Life in Late-Stage Dementia).	
[120] Schulz i wsp. 2011, [121] NCT00624026	Non-RCT, otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy III, wieloośrodkowe (21 ośrodków w Niemczech i Austrii), podtyp IVB. Czas trwania badania: październik 2007 - grudzień 2008. Sponsor: Merz Pharmaceuticals GmbH, Ftankfurt/Main, Niemcy Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=97 (populacja SES), N=92 (populacja FAS), N=81 (populacja PPS). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto w dawce 5 mg/dobę w ciągu pierwszego tygodnia i zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę, do dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni, podawanej w 1 dawce). W okresie 13.-17. tygodnia pacjenci przeszli fazę wypłukania. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa SES (ang. <i>Safety Evaluation Set</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zarejestrowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji SES, dla których jest wstępny pomiar w skali CERAD-NP, którzy osiągnęli docelową dawkę memantyny w okresie 4 tygodni i mają co najmniej 1 pomiar w skali CERAD-NP w 4., 8. lub 12. tygodniu. Skuteczność kliniczną oceniano również w populacji PPS (ang. <i>Per Protocol Set</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji FAS, którzy nie naruszyli poważnych wymagań protokołu badania.	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 17 tygodni.	Grupa badana: memantyna n=6 (6,2%*).	- ocena w skali CERAD-NP (ang. <i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Battery</i>) w 12. tygodniu [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - ocena w skali CERAD-NP (ang. <i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Battery</i>) w 4., 8., 12., 16. tygodniu, - ocena w skali FLCI (ang. <i>Functional Communication Language Inventory</i>), - ocena w skali ADCS-ADL ₁₉ (ang. <i>19-item Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living</i>), - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), - ocena w skali PVFT (ang. <i>Phonemic Verbal Fluency Test</i>) S-words, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥50 lat, - spełnienie kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera, - wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera, - uzyskanie <20 punktów w skali MMSE, - czas trwania edukacji ≥18 lat, - zaburzenia w komunikacji ocenione z zastosowaniem skali CGI i uznane za spowodowane przez chorobę Alzheimera, - słyszenie i widzenie pacjentów umożliwiające ich udział w testach, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie inhibitorów AChE, jeśli dawka pozostawała stabilna przez ostatnie 3 miesiące. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - klinicznie istotna i aktywna choroba ośrodkowego układu nerwowego inna od choroby Alzheimera lub inna choroba układowa, - niestabilna choroba psychiczna (inna niż choroba Alzheimera), w tym zaburzenia psychotyczne, depresja jednobiegunowa lub dwubiegunowa, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - zmiana dawki, zamiana inhibitora AChE lub przerwanie stosowania inhibitorów AChE w trakcie leczenia.
[122] Paskavitz i wsp. 2007	Otwarte, prospektywne, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych), podtyp IVB. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna , N=56, (zarejestrowani do badania), N=51 (populacja PPA). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (leczenie rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę i zwiększano ją co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej wynoszącej 20 mg/dobę w 4. tygodniu trwania badania, w 2 podzielonych dawkach). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji PPA (ang. <i>Per Protocol Analysis</i>), dla której obecne były wyniki testów.	<u>Okres leczenia:</u> 10 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 10 tygodni.	Grupa badana: memantyna n=5 (8,9%*).	- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w teście CLOX 1 i 2 (ang. <i>Executive Clock-Drawing Task</i>), - ocena w skali SBS (ang. <i>Social Behavior Scale</i>).	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera według kryteriów NINCDS-ADRDA, - pogorszenie stanu pacjenta w ocenie opiekuna w okresie roku u nieleczonych lub pomimo leczenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

<p>[123] NCT00649220</p>	<p>Otwarte, fazy 4, prospektywne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków w Niemczech), podtyp IVB. Czas trwania badania: lipiec 2008 – czerwiec 2009. Sponsor: Merz Pharmaceuticals GmbH. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=19 (zarejestrowani do badania, populacja ITT). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (w 2 podzielonych dawkach). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 20 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 20 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=3 (15,8%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - maksymalna % redukcja dobowej dawki leków przeciwpsychotycznych [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - redukcja dawki leków przeciwpsychotycznych w 8., 12., 16 i/lub 20. tygodniu, - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali TE4D (ang. <i>Test for Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory</i>), - ocena w skali NOSGER (ang. <i>Nurses' Observation for Geriatric Patients</i>), - ocena w skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>), - profil bezpieczeństwa [<u>dotatkowe punkty końcowe badania</u>] 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 50-85 lat, - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera według kryteriów NINCDS-ADRDA lub diagnoza demencji typu Alzheimera DSM-IV, - potwierdzenie diagnozy wynikami badań tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego i brak innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, - dopuszczalne było stosowanie inhibitorów ChE, - płynne porozumiewanie się w języku niemieckim, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy kliniczne istotnego choroby ośrodkowego układu nerwowego innej od choroby Alzheimera, - uzyskanie ≥ 4 punktów w zmodyfikowanej skali Hachinskiego, - stosowanie leku przeciwwskazanego w połączeniu z memantyną, - stosowanie leków przeciwpsychotycznych w formie depot, - w wywiadzie ciężka alergia lub nadwrażliwość na memantynę, amantadynę lub laktozę, - uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 10 lat, - wcześniejsze leczenie memantyną lub udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem memantyny.
<p>[124] Weiner i wsp. 2011</p>	<p>Otwarte, prospektywne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), fazy IV, podtyp IVB. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Forest Laboratories, Inc. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + inhibitory ChE N=47 (zarejestrowani do badania, populacja bezpieczeństwa), N=40 (populacja ITT). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (leczenie rozpoczęto dawką memantyny wynoszącą 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni). Pierwsze 24 tygodnie badania były fazą obserwacyjną, w czasie której stosowano inhibitory ChE, w kolejnych tygodniach (25.-48. tydzień) do inhibitorów ChE dodano memantynę. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których jest co najmniej 1 ważne badanie</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 48 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 48 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=2 (4,3%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana objętości mózgu [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - zmiana objętości komorowej, - zmiana objętości hipokampa, - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena zdolności poznawczych, - profil bezpieczeństwa [<u>dotatkowe punkty końcowe badania</u>] 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat, - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera według kryteriów NINCDS-ADRDA, potwierdzenie diagnozy wynikami rezonansu magnetycznego, - uzyskanie 15-23 punktów w skali MMSE, - stosowanie inhibitorów ChE przez ≤ 3 miesiące w stałej dawce, - prawidłowe wyniki badań lekarskich, krwi, moczu, EKG, - pisemna zgoda pacjenta i jego opiekuna udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - demencja powikłana zaburzeniami osi I według kryteriów DSM-IV, inną chorobą organiczną lub urojeniami, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali Hachinskiego, - stosowanie więcej niż 1 inhibitora ChE, - ciężkie zaburzenia czynności nerek, - wcześniejsze leczenie memantyną lub nadwrażliwość na memantynę, amantadynę lub rymantadynę,

		<p>rezonansu magnetycznego z każdego z 2 okresów.</p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę memantyny.</p>				<ul style="list-style-type: none"> - klaustrofobia lub inne przeciwwskazania do przeprowadzenia badania rezonansu magnetycznego lub interpretacji wyniku badania, - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w ciągu 12 miesięcy trwania badania.
<p>[125] Dantoine i wsp. 2006, [126] NCT00234637</p>	<p>Otwarte, prospektywne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (51 ośrodków we Francji), podtypu IVB.</p> <p>Czas trwania badania: listopad 2003 – luty 2005.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma SAS, Reuil-Malmaison, Francja.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa kontrolna: rywastygmina N=201 (zarejestrowani do badania, populacja bezpieczeństwa).</p> <p>Grupa badana: memantyna + rywastygmina N=86 (zarejestrowani do badania, populacja bezpieczeństwa).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (tabletki) w dawce 20 mg/dobę.</p> <p>Grupa kontrolna: rywastygmina (kapsułki) w dawce 3-12 mg/dobę.</p> <p>W I fazie badania pacjenci rozpoczęli leczenie rywastygminą przez 16 tygodni, leczenie rozpoczęli od dawki 3 mg/dobę (w 2 podzielonych dawkach), dawkę zwiększano o 3 mg/dobę w okresie 4 tygodni do uzyskania dawki docelowej 12 mg/dobę lub maksymalnej tolerowanej dawki. Pacjenci, którzy nie tolerowali minimalnej dawki rywastygminy 3 mg/dobę, byli wykluczani z badania. Pacjenci, których stan się ustabilizował lub poprawił do końca fazy I badania, kończyli udział w badaniu. Pozostali pacjenci weszli do fazy II badania i rozpoczęli leczenie memantyną, którą dodano do rywastygminy. Leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, a następnie dawkę zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w 4. tygodniu leczenia memantyną. Pacjenci, którzy nie tolerowali minimalnej dawki memantyny 5 mg/dobę, byli wykluczani z badania. Faza druga trwała 12 tygodni.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mają co najmniej 1 pomiar z zakresu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 28 tygodni (faza I – 16 tygodnia, faza II – 12 tygodni).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni (faza I – 16 tygodnia, faza II – 12 tygodni).</p>	<p>Grupa kontrolna: rywastygmina n=23 (11,4%*).</p> <p>Grupa badana: memantyna + rywastygmina n=86 (4,7%*).</p> <p>Łącznie: 27/201 osób (13,4%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oceniane w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali <i>mini-Zarit Inventory</i> – oceniającej obciążenie opiekuna, - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w teście <i>Ten-point Clock-drawing</i>, - ocena w teście płynności językowej D-KEFS (ang. <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i>), - ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression - Change</i>), - profil bezpieczeństwa <p>[<u>dotatkowe punkty końcowe badania</u>]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat, - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera wg kryteriów DSM-IV, - uzyskanie < 18 punktów w skali MMSE lub > 4 w skali GDS, wskazując na chorobę Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, - wcześniejsze leczenie donepezylem (w dawce 5-10 mg/dobę) lub galantaminą (w dawce 16-24 mg/dobę) przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - brak skutecznego leczenia donepezylem lub galantaminą potwierdzone: pogorszeniem zdolności poznawczych (spadek o ≥ 2 punkty w skali MMSE w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub o punkty w skali MMSE w ciągu ostatniego roku) lub pogorszeniem sprawności w wykonywaniu codziennych czynności w ocenie lekarza lub brak odpowiedzi na leczenie w ocenie opiekuna, - dopuszczalne było stosowanie leków w terapii chorób współistniejących, przy czym leki psychotropowe (np. neuroleptyki, antydepresanty, leki uspokajające, nasenne lub przeciwpadaczkowe) stosowane były w stałej dawce przez ≥ 1 miesiąc przed włączeniem do badania i podawane w jak najniższej dawce, - pisemna zgoda pacjenta i jego opiekuna na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków trójpierścieniowych, - ciężka, aktywna lub niestabilna choroba np. astma, choroba sercowo-naczyniowa, choroba wrzodowa, - nadwrażliwość na inhibitory ChE lub memantynę, - klinicznie istotne zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych, - stan medyczny pacjenta, który mógłby spowodować nieukończenie udziału pacjenta w badaniu.

<p>[127] Olin i wsp. 2010</p>	<p>Otwarte, prospektywne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), podtyp IVB. Czas trwania badania: marzec 2006 – sierpień 2007. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Corporation. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + rywastygmina N=117 (zarejestrowani do badania), N=116 (populacja bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (leczenie rozpoczęło o dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę, przez kolejne 4 tygodnie, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, w 2 podzielonych dawkach). Rywastygminę (kapsułki) rozpoczęło podawać od dawki 3 mg/dobę w 2 podzielonych dawkach, 2 tygodnie przed włączeniem memantyny, 2 tygodnie po stabilizacji dawki memantyny, rozpoczęło zwiększanie dawki rywastygminy o 3 mg/dobę w odstępach 4-tygodniowych do uzyskania dawki docelowej 12 mg/dobę lub maksymalnej tolerowanej dawki. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mają co najmniej 1 pomiar z zakresu skuteczności, uwzględniono analizy LOCF i OC. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 26 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + rywastygmina n=42 (36%*).</p>	<p>- profil bezpieczeństwa <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali ADCS-CGIC (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change</i>), - ocena w skali ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study –Activities of Daily Living</i>) <u>[dodatkowe punkty końcowe badania]</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≤50 lat, - diagnoza demencji typu Alzheimera wg kryteriów DSM-IV i prawdopodobnej choroby Alzheimera wg kryteriów NINCDS-ADRDA, - uzyskanie ≥10 - ≤25 punktów w skali MMSE, - wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu mózgu potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera w okresie 3 lat przed włączeniem do badania, - kobiety po zabiegu sterylizacji lub co najmniej 1 rok po menopauzie, - dopuszczalne było stosowanie innych inhibitorów ChE poza rywastygminą, jeśli stosowane były przez co najmniej 6 miesięcy i przez co najmniej 3 miesiące w stałej dawce przed włączeniem do badania, doświadczyli pogorszenia zdolności poznawczych, sprawności w wykonywaniu codziennych czynności lub zachowania lub gdy opiekun nie był zadowolony z efektów leczenia, - pisemna zgoda pacjenta i jego opiekuna udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne schorzenia, które mogłyby odpowiadać za demencję, - zaawansowana, ciężka, niestabilna lub postępująca choroba, która mogłaby wpłynąć na ocenę wyników leczenia lub narazić pacjenta na ryzyko, - stosowanie leków dopaminergicznych lub działających ośrodkowo leków antycholinergicznych.</p>
<p>[128] Sultzer i wsp. 2010</p>	<p>Otwarte, prospektywne, bez grupy kontrolnej, brak danych ile ośrodków uczestniczyło, podtyp IVB. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Forest Research Institute, the Department of Veterans Affairs. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + donepezyl N=17 (zarejestrowani do badania), N=15 (populacja PP). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (leczenie rozpoczęło o dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę, przez kolejne 4 tygodnie, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, w 2 podzielonych dawkach). Donepezyl stosowano w dawce 10 mg/dobę. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji PP (ang. <i>Per Protocol</i>) – brak definicji.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 10 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 10 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna + donepezyl n=2 (11,8%*).</p>	<p>- ocena zmian w metabolizmie kory mózgu, - ocena w skali DRS (ang. <i>Dementia Rating Scale</i>), - ocena w skali NRS (ang. <i>Neurobehavioural Rating Scale</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera wg kryteriów NINCDS-ADRDA, - uzyskanie 10-25 punktów w skali MMSE, - stosowanie donepezylu przez ≥3 miesiące w stałej dawce, - brak wcześniejszego leczenia memantyną, - pisemna zgoda pacjenta i jego opiekuna udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków psychotropowych w ciągu ostatnich 3 tygodni przed włączeniem do badania, z wyjątkiem inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny stosowanych w stałej dawce w celu kontroli nastroju lub trądzonu w dawce do 50 mg stosowanego nasennie, - ciężkie zaburzenia czynności nerek,</p>

						<ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania memantyny, - niestabilny stan medyczny pacjenta, - brak opiekuna nadzorującego stosowanie się do zaleceń leczenia.
[129] Stamouli i wsp. 2011	<p>Otwarte, obserwacyjne, post-marketingowe, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (202 ośrodki w Grecji), podtyp IVB.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Lundbeck Hellas S.A. Grecja.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna N=2570 (populacja zarejestrowanych do badania), N=2549 (populacja bezpieczeństwa).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie i w jakiej dawce).</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, dla których jest co najmniej 1 pomiar ocenianych punktów końcowych oraz w populacji PPS zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, dla których są oceny punktów końcowych podczas każdej z zaplanowanych wizyt kontrolnych. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa obejmującej pacjentów, którzy odbyli zaplanowaną wizytę kontrolną w 3. miesiącu trwania badania.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=487 (18,92%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali IDAL (ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living</i>), - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnoza choroby Alzheimera oparta na klinicznych kryteriach. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania zawarte w ChPL dotyczące stosowania memantyny.
[130] Rainer i wsp. 2011	<p>Otwarte, obserwacyjne, post-marketingowe, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (88 ośrodków w Austrii), podtyp IVB.</p> <p>Czas trwania badania: październik 2002 – marzec 2004.</p> <p>Sponsor: Merz Pharmaceuticals GmbH, Niemcy.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna N=377 (populacja zarejestrowanych do badania, analiza OC).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (3 tygodnie stopniowego zwiększania dawki). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w ramach analizy OC (ang. <i>Observed Case analysis</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 miesiące.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 miesiące.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=27 (7,2%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali ADL (ang. <i>Activities of Daily Living</i>), - ocena w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>), - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnoza choroby Alzheimera wg kryteriów NINCDS-ADRDA, - diagnoza choroby Alzheimera potwierdzona wynikami tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, - uzyskanie <20 punktów w skali MMSE (umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby Alzheimera), - wsparcie ze strony opiekuna, - dopuszczalna była równoczesna terapia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak.
[131] Schmidt i wsp. 2010	<p>Otwarte, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (20 ośrodków w Austrii), podtyp IVB.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Lundbeck</p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: memantyna N=53 (populacja ITT).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (podawanie memantyny rozpoczęto w dawce 5</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=7 (13,2%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI-NH (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home</i>) [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali IADL (ang. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 12-20 punktów w skali MMSE. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak.

	<p>Austria i Merz Pharma Austria.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>mg/dobę w ciągu pierwszego tygodnia i zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę, do dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>) zdefiniowanej jako pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania i przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>			<p><i>Instrumental Activities of Daily Living</i>), - profil bezpieczeństwa.</p>	
<p>[132] Calabrese i wsp. 2007</p>	<p>Otwarte, obserwacyjne, post-marketingowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (brak danych w ilu ośrodkach w Niemczech), podtyp IVB. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimer'a o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=1845 (zarejestrowani do badania), N=1580 (populacja OC). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji OC (ang. <i>Observed Case</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: memantyna n=185 (10,1%).</p>	<p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali NOSGER (ang. <i>Nurses Observation Scale for Geriatric Patients</i>), - ocena w skali EMD (niem. <i>Explorationsmodul Demenz</i>), - ogólna ocena stanu pacjenta, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza choroby Alzheimer'a o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu według kryteriów ICD-10. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - udział w badaniu klinicznym.</p>
<p>[133] Rütther i wsp. 2000</p>	<p>Otwarte, obserwacyjne, postmarketingowe, prospektywne, wieloośrodkowe (136 ośrodków w Niemczech), podtyp IVB. Czas trwania badania: lipiec 1993 – luty 1994. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Zaawansowana demencja (umiarkowanie ciężka od bardzo ciężkiej). <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=531, (zarejestrowani do badania, populacja PPA). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (tabletki lub drosy) w dawce 15 mg/dobę (mediana; leczenie rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę i zwiększano ją co tydzień o 5 mg/dobę). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PPA (ang. <i>Per Protocol Analysis</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>	<p>Brak danych</p>	<p>- ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), - ocena w skali DS-C (ang. <i>D-Scale-of-Change</i>), - ocena w skali ADL (ang. <i>Activities of Daily Life</i>), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza pierwotnej demencji, stadium 5-7 według skali GDS. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
<p>[134] Zhu i wsp. 2010, [135] Zhu i wsp.2013, [136] Stern i wsp. 1993 (abstrakt), [137] Richards i wsp. 1993 (abstrakt), [138] Scarmeas i wsp. 2004</p>	<p>Otwarte, obserwacyjne, prospektywne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (3 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), podtyp IVB. Czas trwania badania: 1997 - 2004. Sponsor: granty AG07370, RR00645, U01AG010483.</p>	<p>Choroba Alzheimer'a. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna/ inhibitory AChE, N=201. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna/ inhibitory ChE (brak danych w jakiej postaci). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji PP (ang. <i>Per Protocol</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 lat. <u>Okres obserwacji:</u> 6 lat.</p>	<p>Grupa badana: memantyna, inhibitory ChE n=188 (93,5%*).</p>	<p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali BDRS (ang. <i>Blessed Dementia Rating Scale</i>), - ocena w skali CUSPAD (ang. <i>Columbia University Scale for Psychopathology in AD</i>), - ocena w skali UPDRS (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza demencji typu Alzheimer'a wg kryteriów DSM-IV i prawdopodobnej choroby Alzheimer'a wg kryteriów NINCDS-ADRDA, - uzyskanie ≤ 30 punktów w zmodyfikowanej skali MMSE i ≤ 16 punktów w skali MMSE Folstein'a, - pisemna zgoda pacjenta i jego opiekuna udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - diagnoza choroby Parkinsona lub parkinizm przed pogorszeniem zdolności intelektualnych, - zgłoszony w wywiadzie lub klinicznie oznaki wylewu krwi do mózgu,</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.					- uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, - leczenie elektrowstrząsami w okresie 2 lat przed włączeniem do badania lub ≥ 10 sesji elektrowstrząsów w jakimkolwiek okresie czasu, - w wywiadzie lub aktualnie występujące kliniczne objawy schizofrenii lub zaburzeń schizoaфекtywne przed pogorszeniem zdolności intelektualnych.
[139] Hartman i wsp. 2003	Otwarte, prospektywne, obserwacyjne, post-marketingowe, wielośrodkowe (brak danych ile ośrodków brało udział, w Niemczech), podtyp IVB. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Demencja (głównie choroba Alzheimera). <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna , N=158, (zarejestrowani do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce w zakresie 5-60 mg/dobę, mediana wyniosła 20 mg/dobę. Tolerancję oceniano w populacji pacjentów zarejestrowanych do badania.	<u>Okres leczenia:</u> 4 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 4 miesiące.	Grupa badana: memantyna n=0 (0%*).	- ocena tolerancji memantyny.	<u>Kryteria włączenia:</u> - co najmniej 4 miesiące stosowania memantyny i inhibitorów ChE w stałej dawce. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
[140] NCT00551161	Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy IV, opisowe, prospektywne, jednośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych), typu IVC^. Czas trwania badania: sierpień 2007 – grudzień 2011 Sponsor: North Shore Long Island Jewish Health System. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE N=12 (włączeni do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (w 2 podzielonych dawkach) + inhibitor ChE w stałej dawce. Wszyscy pacjenci przez 24 tygodnie otrzymywali inhibitor ChE (donepezyl, rywastygminę lub galantaminę). Pacjenci włączeni do badania, analiza PP.	<u>Okres leczenia:</u> 48 tygodnie (24 tygodnie monoterapii inhibitorem ChE + 24 tygodni terapii skojarzonej). <u>Okres obserwacji:</u> 48 tygodnie (24 tygodnie monoterapii inhibitorem ChE + 24 tygodni terapii skojarzonej).	Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE, n=1 (8,3%*).	- zmiany w stosunkach metabolitów: N-acetyloasparaginianu (NAA) do kreatyniny, mioinozytolu do kreatyniny, cholicy do kreatyniny, NAA do mioinozytolu <u>[główny punkt końcowy badania]</u> , - profil bezpieczeństwa <u>[pozostałe punkty końcowe badania]</u> .	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 50 lat, - kobiety co najmniej 2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji, - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - obecność godnego zaufania opiekuna, który będzie towarzyszył pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych w czasie trwania badania, - ocena w skali MMSE ≥ 15 i ≤ 26 punktów, - stosowanie donepezylu, rywastygminy lub galantaminy w stałej dawce, przez co najmniej 3 ostatnie miesiące przed włączeniem do badania, - wyniki badania lekarskiego, laboratoryjnych i EKG w normie lub w przypadku nieprawidłowości nie mogą one być klinicznie istotne, - wynik badania MRI musi potwierdzić diagnozę choroby Alzheimera i nie może wskazywać na zmiany, które mogłyby wpłynąć na analizę kolejnych wyników badań MRI (np. ciężki udar mózgu, guz, inne lezje mózgu), - wzrok i słuch w normie, aby pacjent mógł uczestniczyć w procedurach badania, - pacjent i/lub opiekun musi mówić, czytać i rozumieć język angielski w stopniu wystarczającym zrozumienie celu badania i podpisanie zgody na udział w nim,

						<ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów lub opiekunów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotny niedobór witaminy B12, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - klinicznie istotna choroba płuc, żołądka i jelit, nerek, wątroby, endokrynną lub układu sercowo-naczyniowego (do badania dopuszczano pacjentów z kontrolowaną chorobą nadciśnieniową lub cukrzycą, blokiem odnogi pęczka Hisa – całkowitym lub częściowym, chorobą tarczycy z prawidłową jej czynnością dzięki leczeniu), - ciężkie zaburzenia czynności nerek (oszacowany klirens kreatyniny <35 mL/min), - skurczowe ciśnienie tętnicze krwi >180 mm Hg lub <90 mm Hg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (w pozycji siedzącej) >100 mm Hg lub <50 mm Hg, - inne choroby neurologiczne (np. udar mózgu, choroba Parkinsona, padaczka, wodogłowie) lub urazy głowy w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, - choroby zdiagnozowane wg kryteriów DSM-IV oś I inne niż choroba Alzheimera, w tym schizofrenia, zaburzenia schizoaktywne, choroba dwubiegunowa, ciężki epizod depresji, psychoza, zaburzenia lękowe, zespół stresu pourazowego, - demencja powikłana przez chorobę organiczną, - wyniki badania MRI lub TK wskazujące na inną chorobę niż choroba Alzheimera, - choroba nowotworowa aktualnie leczona lub której leczenie odbywałoby się w czasie trwania badania lub aktywna choroba (dopuszczano pacjentów z nowotworami skórnymi np. podstawnkomórkowym lub płaskonabłonkowym rakiem skóry), - obecność w głowie lub szyi przedmiotu, który wpłynąłby na wyniki badania MRI, przeciwwskazania do przeprowadzenia badania MRI (implanty), - klaustrofobia i/lub niezdolność do uczestniczenia w badaniu MRI, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, - stosowanie niestabilnej dawki lub przyjmowanie co najmniej 2 inhibitorów ChE, przeciwwskazanie do stosowania inhibitora ChE lub przewidywana możliwość zmiany dawki inhibitora ChE, - w wywiadzie ciężka alergia lub nadwrażliwość na leki, memantynę, amantadynę, rymantadynę lub laktozę,
--	--	--	--	--	--	--

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



						<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie lub udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem nerameksanu, memantyny lub amantadyny, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem memantyny, - udział w badaniu klinicznym lub stosowanie leku eksperymentalnego w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania przyjmowanej substancji, - pacjenci lub opiekunowie niezdolni do odbywania wizyt kontrolnych i spełnienia wymagań protokołu badania, - jakiegokolwiek warunki, które uczyniłyby pacjenta lub opiekuna nieodpowiednim w ocenia badacza do udziału w badaniu.
[141] Shega i wsp. 2009	<p>Otwarte, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (500 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), podtyp IVC.</p> <p>Czas trwania badania: 2007.</p> <p>Sponsor: ExcelleRx.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Końcowe stadium demencji.</p> <p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna i/lub inhibitory ChE N=152 (populacja włączonych do badania).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna i/lub inhibitory ChE (brak danych w jakiej postaci).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie dotyczy.</p>	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów leczonych inhibitorami ChE i/lub memantyną w czasie przyjęcia do hospicjum, - ocena korzyści z terapii w końcowym stadium demencji, - rekomendacje dotyczące ocenianych metod leczenia, - wpływ przerwania leczenia na pacjentów i ich opiekunów. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaawansowana demencja, - spełnienie kryteriów demencji obowiązujących w hospicjach Medicare. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak. <p>Załączono jedynie charakterystykę lekarzy/ ośrodków uczestniczących w badaniu.</p>
[142] Fillit i wsp. 2010	<p>Otwarte, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (113 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), podtyp IIIC.</p> <p>Czas trwania badania: maj 2007 – sierpień 2007.</p> <p>Sponsor: Forest Laboratories, Inc.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera.</p> <p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=521, (populacja FDS).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie).</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ogólnej FDS (ang. <i>Full Data Set</i>) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci leczeni memantyną i ci, którzy przegrali leczenie memantyną, w subpopulacji 1 zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci leczeni memantyną i ci, którzy przegrali leczenie memantyną z innych przyczyn od powodów medycznych, w subpopulacji 2 zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci leczeni memantyną i ci, którzy przegrali leczenie memantyną, stosujących inne leki w stałej dawce.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 120 dni (0-30 dni – faza wstępna, 31-90 dni okres 1, 91-120 dni okres 2).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 120 dni (0-30 dni – faza wstępna, 31-90 dni okres 1, 91-12 dni okres 2).</p>	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana w wyniku wszystkich objawów choroby Alzheimera (ang. <i>Mean Total AD Symptom Change Scores</i>). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnoza choroby Alzheimera, - pobyt w ośrodku opieki od ≥90 dni, - wiek ≥50 lat, - stosowanie memantyny przez ≥90 dni lub ≥30 dni, po czym przerwanie stosowania memantyny na okres ≥60 dni, - wymagane informacje zawarte w karcie pacjenta dotyczące ≥90 dni. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
[143] Lazzeroni i wsp. 2013	<p>Badanie otwarte, retrospektywne, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach</p>	<p>Choroba Alzheimera.</p> <p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=284 (włączeni do badania).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 11 lat.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p>Grupa badana: memantyna n=0 (0%).</p> <p>Grupa kontrolna:</p>	- przeżycie.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie memantyny i/lub donepezylu i uwzględnienie w bazie danych <i>Veterans Affairs Palo Alto Health Care System</i>.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	Zjednoczonych), typu IIIC^. Czas trwania badania: 1997-2008. Sponsor: Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Grupa kontrolna: donepezyl N=1533 (włączeni do badania). Grupa kontrolna: memantyna + donepezyl N=266 (włączeni do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci i dawce). Grupa kontrolna: donepezyl (brak danych w jakiej postaci i dawce). Grupa kontrolna: memantyna + donepezyl . Skuteczność kliniczną oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.	11 lat.	donepezyl n=0 (0%). Łącznie: 0/2083 osób (0%).		<u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie innych leków poza memantyną i innych inhibitorów ChE poza donepezylem, - kobiety ze względu na niewielką liczbę (3,4%), - wiek <55 lat (możliwość innego schorzenia). <u>Brak charakterystyki pacjentów poza podaniem informacji, że to mężczyźni powyżej 55 lat.</u>
[144] Kwak i wsp. 2009	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=2. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna w dawce 20 mg/dobę.	<u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy – pacjent A, 1 rok – pacjent B. <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy – pacjent A, 1 rok – pacjent B.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.
[145] Ferrara i wsp. 2008	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Mieszana demencja o umiarkowanym nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 10 mg/dobę (leczenie rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę przez 8 dni, następnie dawkę zwiększono do 10 mg/dobę przez kolejnych 8 dni).	<u>Okres leczenia:</u> 16 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 16 dni.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak. Brak charakterystyki wyjściowej, poza danymi, że to 92-letnia biała kobieta, z mieszaną demencją o umiarkowanym nasileniu.
[146] Monastero i wsp. 2007	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=3. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej formie) w dawce 5 mg/dobę.	<u>Okres leczenia:</u> 7 dni – pacjentka 1 i 3, około 3 dni – pacjentka 2. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące – pacjentka 1 i 3, ponad 3 miesiące – pacjentka 2.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.
[147] Scharf i wsp. 2205	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera o umiarkowanie-ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna w dawce 5	<u>Okres leczenia:</u> 2 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak. Brak charakterystyki wyjściowej, poza danymi, że to

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	Ocena w skali Grade: niska.	mg/dobę.				80-lenna kobieta, z chorobą Alzheimera o umiarkowanie-ciężkim nasileniu.
[148] Sleeper i wsp. 2005	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: luty 2004. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera o ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna w dawce 20 mg/dobę (podawana w 2 dawkach, dawka początkowa wyniosła 5 mg/dobę w pierwszym tygodniu i była zwiększana co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w 4. tygodniu).	<u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak. Brak charakterystyki wyjściowej, poza danymi, że to 78-leni biały mężczyzna z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu.
[149] Moellentini i wsp. 2008	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: październik 2007. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna w dawce 20 mg/dobę, a potem 15 mg/dobę (leczenie rozpoczęło od dawki 5 mg/dobę, a następnie dawkę zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki 20 mg/dobę).	<u>Okres leczenia:</u> ponad 1 rok. <u>Okres obserwacji:</u> ponad 1 rok.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak. Brak charakterystyki wyjściowej, poza danymi, że to 78-lenna kobieta z chorobą Alzheimera.
[150] Papageorgiou i wsp. 2007	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna w dawce 15 mg/dobę (leczenie rozpoczęło od dawki 5 mg/dobę, a następnie dawkę zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę).	<u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak. Brak charakterystyki wyjściowej, poza danymi, że to 79-lenna kobieta z chorobą Alzheimera.
[151] Horikawa i wsp. 2013	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę, a potem 10 mg/dobę (leczenie rozpoczęło od dawki 5 mg/dobę, a następnie dawkę zwiększano po tygodniu o 5 mg/dobę do uzyskania dawki 10 mg/dobę).	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> ponad 2 tygodnie.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak. Brak charakterystyki wyjściowej, poza danymi, że to 68-letni mężczyzna z chorobą Alzheimera.
[152] Savić i wsp. 2013	Opis przypadku, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.	Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna N=2. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę.	<u>Okres leczenia:</u> Pacjent A – 2 lata. Pacjent B – 15 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> Pacjent A – 4 lata. Pacjent B –	Nie dotyczy	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak. Brak charakterystyki wyjściowej, poza danymi, że to 60 i 70-letni mężczyźni z chorobą Alzheimera.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



			około 4 lat.		
--	--	--	--------------	--	--

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonych do badań klinicznych o niższej wiarygodności.

Cecha	Badanie Waldemar i wsp. 2008 [101]				
	Grupa badana (memantyna + placebo) N=24		Grupa kontrolna (memantyna + donepezyl -> placebo) N=22		
Wiek – średnia (SD), lata	76,5 (8,4)		79,9 (5,4)		
Płeć – mężczyźni, n (%)*	5 (20,8)		4 (18,2)		
Skala MMSE – średnia (SD)	13,4 (2,7)		13,0 (3,5)		
Skala CGI-S – średnia (SD)	5,2 (0,7)		5,1 (0,7)		
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
Cecha	Badanie Jones i wsp. 2007 [102]				
	Grupa I (memantyna, 1xdobę – szybki wzrost dawki) N=27	Grupa II (memantyna, 1xdobę – wolny wzrost dawki) N=25	Grupa III (memantyna, 2xdobę) N=27	Ogółem N=78	
Wiek – średnia (SD), lata	78,4 (8,2)	73,4 (8,1)	76,2 (8,2)	76,1 (8,3)	
Płeć - mężczyźni, n (%)*	10 (27,0)	11 (44,0)	15 (57,7)	36 (46,2)	
Rasa – biała, n* (%)	27 (100)	24 (96,0)	25 (96,2)	76 (97,4)	
Wskaźnik BMI – średnia (SD)	25,7 (4,3)	26,1 (3,8)	26,2 (4,8)	26,0 (4,2)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	12,2 (4,9)	11,4 (4,6)	12,5 (4,3)	12,1 (4,6)	
Stosowanie inhibitorów ChE, n* (%)	20 (74)	17 (68)	18 (69)	-	
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
Cecha	Badanie Dautzenberg i wsp. 2006 [103]				
	Grupa badana (memantyna) N=47				
Wiek – średnia (SD), lata	76,3 (7,4)				
Płeć męska, n (%)*	17 (37)				
Choroby współistniejące, n* (%)	28 (60)				
Skala GDS – średnia (SD), punkty	5,4 (7,6)				
Cecha	Badanie Sevilla i wsp. 2009 [104]				
	Grupa badana (memantyna) N=60	Grupa kontrolna (donepezyl) N=546	Grupa kontrolna (rywastygmina) N=106	Grupa kontrolna (galantamina) N=99	Ogółem N=811
Wiek – średnia (SD), lata	81,2 (7,9)	78,2 (6,5)	78,1 (7,4)	76,8 (6,9)	78,2 (6,8)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Płeć - mężczyźni, n (%)*		20 (33,3)	200 (35,2)	47 (43,8)	38 (35,8)	297 (36,7)
Wykształcenie, n (%)	Analfabetyzm	13 (21,7)	53 (9,8)	14 (13,3)	5 (5,1)	87 (10,6)
	Częściowy analfabetyzm	10 (16,7)	89 (16,5)	15 (14,3)	19 (19,4)	136 (16,6)
	Podstawowe	31 (51,7)	339 (62,7)	65 (61,9)	61 (62,2)	508 (61,9)
	Średnie	4 (6,7)	42 (7,8)	5 (4,8)	10 (10,2)	61 (7,4)
	Wyższe	2 (3,3)	18 (3,3)	6 (5,7)	3 (3,1)	29 (3,5)
Opiekun, n (%)	Dziecko	30 (51,7)	244 (45,2)	50 (48,1)	45 (45,9)	376 (46,0)
	Partner/współmałżonek	17 (29,3)	191 (35,4)	43 (41,3)	41 (41,8)	299 (36,6)
	Niespokrewniony	2 (3,5)	42 (7,8)	4 (3,9)	5 (5,1)	57 (7,0)
	Inny krewny	3 (5,2)	35 (6,5)	4 (3,9)	5 (5,1)	47 (5,8)
	Inny niespokrewniony	6 (10,3)	28 (5,2)	3 (2,8)	2 (2,1)	39 (4,7)
Czas trwania choroby od diagnozy – średnia (SD), miesiące		30,6 (25,8)	22,5 (24,6)	29,8 (27,6)	22,5 (19,6)	24,3 (25,4)
Pacjenci przebywający w ośrodkach opieki, n (%)		6 (10,0)	52 (9,6)	13 (12,3)	9 (9,2)	85 (10,3)
Czas trwania obecnego leczenia – średnia (SD), miesiące		19,5 (19,3)	15,6 (19,9)	23,4 (23,2)	17,3 (17,2)	17 (20,1)
Wtórny efekt, n (%)		6 (11,1)	65 (13,1)	28 (29,2)	21 (22,8)	125 (16,6)
Inne stosowane leki – średnia (SD) liczba		4,2 (2,6)	4,0 (2,3)	4,3 (2,5)	4,0 (2,1)	4,0 (2,3)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		14,7 (5,9)	18,5 (5,0)	17,1 (5,9)	17,4 (5,7)	17,8 (5,4)
Nasilenie choroby w oparciu o skalę MMSE, n (%)	Ciężka (<10)	13 (21,7)	26 (4,9)	9 (8,8)	8 (8,3)	60 (7,4)
	Łagodna – umiarkowana (10-26)	45 (75,0)	486 (91,5)	88 (86,3)	86 (88,7)	718 (89)
	Łagodna (>26)	2 (3,3)	19 (3,6)	5 (4,9)	3 (3,1)	29 (3,6)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem wieku, czasu, jaki upłynął od diagnozy choroby, czasu trwania aktualnego leczenia, wtórnego efektu, nasilenia choroby.				
Badanie Lopez i wsp. 2009 [105]-[107]						
Cecha	Kohorta I			Kohorta II		
	Grupa badana (memantyna + inhibitory ChE) N=140	Grupa kontrolna (inhibitory ChE) N=387	Grupa kontrolna (brak leczenia przeciw demencji) N=416	Grupa badana (memantyna + inhibitory ChE) N=140	Grupa kontrolna (inhibitory ChE) N=289	
Okres obserwacji – średnia (SD; zakres), miesiące	40,4 (19,7; 10,8 – 90,7)	44,6 (31,0; 9,4 – 216,2)	62,3 (35,8; 9,3 – 202,0)	40,0 (19,7; 10,8 – 90,7)	35,9 (19,7; 9,4 – 102,0)	
Wiek – średnia (SD), lata	72,8 (10,2)	74,6 (8,5)	71,8 (8,1)	72,8 (10,2)	75,6 (8,3)	
Płeć – mężczyźni, n (%)*	51 (36)	126 (33)	331 (31,5)	51 (36)	91 (31,5)	
Rasa – biała, n (%)	132 (94)	364 (94)	392 (94)	132 (94)	268 (93)	
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata	13,3 (3,1)	12,4 (2,9)	12,1 (2,9)	13,3 (3,1)	12,4 (2,8)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty	18,6 (5,1)	18,9 (5,1)	17,4 (5,6)	18,6 (5,1)	18,7 (5,1)	

Skala MDRS – średnia (SD), punkty (N=650)	114,0 (15,3)	113,3 (15,4)	105,4 (22,4)	114,0 (15,3)	113,4 (15,9)
Skala CDR – średnia (SD), punkty	1,1 (0,62)	1,1 (0,58)	1,2 (0,59)	1,1 (0,62)	1,2 (0,61)
Skala BDRS – średnia (SD), punkty	3,4 (2,7)	4,6 (3,3)	6,4 (4,1)	3,4 (2,7)	4,6 (3,4)
Skala NYU oceny parkinsonizmu – średnia (SD), punkty	4,9 (8,0)	9,8 (12,4)	10,3 (12,0)	4,9 (8,0)	9,6 (12,4)
Skala HDRS – średnia (SD), punkty	6,1 (5,6)	6,1 (4,3)	6,1 (3,9)	6,1 (5,6)	6,3 (4,4)
Skala HRS – średnia (SD), punkty	2,1 (1,3)	2,7 (1,9)	2,2 (1,6)	2,1 (1,3)	2,8 (2,0)
Czas trwania choroby – średnia (SD), punkty	3,6 (1,8)	3,9 (2,3)	3,8 (2,4)	3,6 (1,8)	3,8 (2,3)
Obecność allelu APOE-4, n (%) (N=714)	74 (58)	222 (60)	120 (55)	74 (58)	161 (59)
Choroby współistniejące, n (%)					
Nadciśnienie tętnicze	67 (48)	201 (52)	109 (26)	67 (48)	163 (56)
Cukrzyca	6 (4)	30 (8)	27 (6,5)	6 (4)	26 (9)
Choroba serca	31 (22)	66 (17)	35 (8)	31 (22)	55 (19)
Zgony, n (%)	20 (14)	126 (33)	250 (60)	20 (14)	80 (28)
Przyjęcie do ośrodka opieki, n (%)	7 (5)	83 (21)	203 (49)	7 (5)	51 (18)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem okresu obserwacji, wieku, czasu trwania edukacji, oceny w skali MMSE, MDRS, BDRS, NYU, HRS, występowania nadciśnienia tętniczego, choroby serca.		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem okresu obserwacji, wieku, czasu trwania edukacji, oceny w skali BDRS, NYU, HRS.		
Cecha	Badanie Atri i wsp. 2008 [108]				
	Grupa badana (memantyna + inhibitory ChE) N=116	Grupa badana (inhibitory ChE) N=122	Grupa kontrolna (leczenie objawowe) N=144		
Wiek – średnia (SE), lata	71,5 (0,9)	75,5 (0,7)	73,9 (0,6)		
Płeć – mężczyźni, n (%)*	54 (47)	51 (42)	52 (36)		
Czas trwania edukacji – średnia (SE), lata	14,7 (0,3)	13,4 (0,3)	13,1 (0,3)		
Czas trwania choroby – średnia (SE), lata	2,9 (0,2)	2,7 (0,1)	3,2 (2,2)		
Czas trwania udziału w badaniu – średnia (SE), lata	3,3 (0,2)	2,2 (0,1)	2,0 (0,1)		
Czas trwania leczenia – średnia (SE), lata	0,8 (0,05)	0,2 (0,04)	-		
Skumulowany czas trwania leczenia – średnia (SE), lata	1,5 (0,04)	2,2 (0,1)	-		
Liczba odbytych wizyt kontrolnych – średnia (SE), n	5,5 (0,3)	3,4 (0,2)	3,5 (0,1)		
Skala BDS – średnia (SE), błędy	8,8 (0,5)	11,0 (0,4)	12,8 (0,5)		
Skala ADL – średnia (SE), % pacjentów zależnych od opiekuna	23,5 (1,7)	31,7 (2,0)	36,3 (1,5)		
KOMENTARZ	Grupy różniły się pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
Cecha	Badanie Beuachet i wsp. 2013 [109]-[110]				

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



		Grupa badana (memantyna) N=41	Grupa kontrolna (inhibitory ChE) N=43	Grupa kontrolna (nieleczeni) N=36
Wiek – średnia (SD), lata		83,4 (6,3)	81,0 (6,6)	81,3 (5,5)
Płeć – kobiety, n (%)		25 (61,0)	30 (69,8)	22 (61,1)
Wskaźnik BMI – średnia (SD), kg/m²		26,1 (4,5)	26,2 (4,9)	26,9 (4,4)
Liczba leków codziennie przyjmowanych – średnia (SD)		6,0 (3,1)	5,2 (3,3)	6,2 (3,2)
Stosowanie leków psychoaktywnych, n (%)		12 (29,3)	16 (37,2)	17 (47,2)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		14,7 (4,3)	19,8 (4,6)	20,8 (5,7)
Okres czas między poszczególnymi wizytami kontrolnymi Skala MMSE – średnia (SD), dni		186,7 (96,2)	220,0 (67,5)	232,9 (103,7)
Szybkość chodzenia – średnia (SD), cm/s		60,9 (22,8)	62,4 (21,3)	68,3 (21,3)
Współczynnik zmienności czasu wykonania kroku – średnia (SD), %	Przed leczeniem	6,1 (5,0)	4,9 (2,8)	4,8 (2,2)
	W trakcie leczenia	4,2 (2,4)	5,8 (4,2)	5,4 (5,7)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem oceny w skali MMSE i wartości współczynnika zmienności czasu wykonania kroku w trakcie leczenia na korzyść pacjentów leczonych później memantyną.		
Badanie Beuachet i wsp. 2011 [111]				
Cecha		Grupa badana (memantyna) N=17	Grupa kontrolna (nieleczeni) N=32	
Wiek – średnia (SD), lata		83,8 (5,8)	80,0 (6,6)	
Płeć – kobiety, n (%)		(52,9)	(56,3)	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		14,5 (4,2)	23,2 (5,3)	
Współczynnik zmienności czasu wykonania kroku – średnia (SD), %		6,3 (6,1)	4,9 (2,4)	
Czas wykonania kroku – średnia (SD), ms		1 491,1 (541,9)	1 308,9 (185,6)	
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem oceny w skali MMSE na korzyść pacjentów nieleczonych.		
Badanie Riepe i wsp. 2006, 2007 [112]-[113]				
Cecha		Grupa badana (me mantyna + rywastygmina) N=95	Grupa kontrolna (placebo) N=235	
Płeć, n (%)	Kobiety	44 (46,3)	98 (41,7)	
	Mężczyźni	51 (53,7)	137 (58,3)	
Rasa, n (%)	Biała	92 (96,8)	222 (94,5)	

	Inna	3 (3,2)	13 (6,0)		
Wiek – średnia (SD; mediana: zakres), lata		74,2 (8,88; 74: 46-91)	74,8 (45-89)		
Wskaźnik BMI – średnia (SD; mediana: zakres), kg / m²		25,5 (4,21; 24,8: 17-37,5)	-		
Czas trwania demencji – średnia (SD), miesiące		26,9 (25,1)	40,4		
Skala MMSE – średnia (SD; mediana: zakres), punkty		16,9 (3,3; 18: 10-29)	20		
Skala ADAS-cog – średnia (SD; mediana: zakres), punkty		27,6 (10,13; 27: 10-55)	21,7		
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
Cecha	Badanie Holthoff i wsp. 2013 [114]-[116]				
	Grupa badana (memantyna)				
	Wczesne stadium (21-26) N=161	Umiarkowane stadium (16-22) N=175	Późne stadium (8-16) N=61	Ogółem populacja FAS N=397	Ogółem populacja SES N=451
Wiek – średnia (SD, zakres), lata	74,1 (7,91)	76,3 (7,12)	78,3 (6,07)	75,7 (7,4)	75,9 (53 – 94)
Płeć – mężczyźni, n (%)	77 (47,8)*	75 (42,9)*	20 (32,8)*	172 (43,3)*	196* (43,5)
Rasa - biała, n (%)	161 (100)	175 (100)	61 (100)	397 (100)	bd
Masa ciała – średnia (SD), kg	74,0 (13,7)	72,0 (15,1)	67,6 (11,5)	72,1 (14,1)	bd
Wzrost – średnia (SD), cm	167,0 (8,9)	165,1 (8,9)	164,0 (8,1)	165,7 (8,89)	bd
Skala MMSE – średnia	23,3 (4,2)	18,6 (5,2)	12,5 (5,5)	19,6 (6,1)	bd
Skala ADAS-cog – średnia	16,3 (6,4)	23,4 (8,4)	-	20,0 (8,3)	bd
Skala SIB – średnia	-	79,1 (11,3)	62,6 (20,3)	74,7 (16,0)	bd
Skala DAD – średnia	33,3 (6,8)	24,7 (9,4)	13,8 (8,3)	26,4 (10,6)	bd
Skala NPI – średnia	9,7 (9,6)	14,1 (11,7)	22,2 (14,4)	13,9 (12,3)	bd
Czas trwania choroby – średnia, lata	-	-	-	-	1,7
Obecność chorób współistniejących, n (%)	-	-	-	-	381 (84,5)
Stosowanie leków, n (%)	Ogółem Antydepresantów				426 (94,5)
	Przeciw demencji (inhibitory ChE i inne)				102* (22,6)
	Działających na układ renina-angiotensyna				298* (66,1)
	Przeciwzakrzepowych	-	-	-	192* (42,6)
	Beta-blokerów				165* (36,6)
	Modyfikujących poziom				128* (28,4)
					124* (27,5)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



lipidów Neuroleptyków						56* (12,4)	
Cecha		Badanie Hermann i wsp. 2011 [117]-[119]					
		Grupa badana (memantyna) N=31					
Wiek – średnia (SD), lata		85,81 (3,7)					
Płeć – mężczyźni, n (%)		29 (93,5)					
Stosowane leki, n (%)	Antydepresanty	18 (58,1)					
	Atypowe leki przeciwpsychotyczne	11 (35,5)					
	Typowe leki przeciwpsychotyczne	6 (19,4)					
	Inhibitory ChE	23 (74,2)					
	Leki anksjolityczne/uspokajająco-nasenne	7 (22,6)					
Cecha		Badanie Schulz i wsp. 2011 [120]-[121]					
		Grupa badana (memantyna) N=97					
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		74,5 (8,5; 53 – 91)					
Płeć – mężczyźni, n (%)*		43 (44,3)					
Rasa – biała, n (%)		97 (100)					
Skala MMSE – średnia (SD; zakres), n=N=92		16,0 (3,7; 3 – 20)					
Czas trwania choroby Alzheimera – średnia (SD; zakres), lata		2,09 (2,06; 0,0 – 8,7)					
Cecha		Badanie Paskavitz i wsp. 2006 [122]					
		Grupa badana (memantyna) N=51					
		Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie N=27			Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie N=24		
Wiek – średnia (SD), lata		77,85 (7,03)			76,96 (6,64)		
Płeć - mężczyźni, n (%)*		15 (55,6)			10 (41,7)		
Czas trwania leczenia – średnia (SD), tygodnie		10,15 (3,21)			9,21 (2,17)		
Leczenie inhibitorami ChE, n (%)*	Donepezyl	5 (18,5)			2 (8,3)		
	Galantamina	10 (37,0)			13 (54,2)		
	Rywastygmina	8 (29,6)			6 (25,0)		
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.					
Cecha		Badanie NCT00649220 [123]					
		Grupa badana (memantyna) N=19					
Wiek – średnia (SD), lata		72,4 (9,7)					

Płeć - mężczyźni, n (%)*		9 (47,4)	
Cecha		Badanie Weiner i wsp. 2011 [124]	
		Grupa badana (memantyna) N=47	
Wiek – średnia (SD), lata		75,3 (7,6)	
Płeć - mężczyźni, n (%)*		17 (26,2)	
Rasa, n (%)	Biała	40 (85,1)	
	Czarna	6 (12,8)	
	Inna	1 (2,1)	
Masa ciała – średnia (SD), kg		69,8 (15,8)	
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata		12,0 (2,3)	
Praworęczność, n (%)		41 (87,2)	
Leworęczność, n (%)		6 (12,8)	
Skala MMSE – średnia (SD, zakres), punkty		19,1 (2,2; 15-23)	
Leczenie inhibitorami ChE, n (%)	Donepezyl	34 (72,3)	
	Galantamina	11 (23,4)	
	Rywastygmina	2 (4,3)	
Cecha		Badanie Dantoine i wsp. 2006 [125]-[126]	
		Grupa kontrolna (rywastygmina, faza I) N=201	Grupa badana (rywastygmina + memantyna, faza II) N=86
Wiek – średnia (SD), lata		77,9 (6,5)	77,4 (7,5)
Płeć - mężczyźni, n (%)		82 (40,8)	36 (41,9)
Czas trwania choroby Alzheimera – średnia (SD), miesiące		27,4 (17,3)	29,2 (17,0)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		15,5 (3,4)	15,3 (3,1)
Skala GDS, n (%)	Łagodne pogorszenie (4)	12 (6,0)	2 (2,3)
	Umiarkowanie-ciężkie pogorszenie (5)	142 (70,6)	56 (65,1)
	Ciężkie pogorszenie	47 (23,4)	28 (32,6)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Donepezyl (5-10 mg)	116 (57,7)	47 (54,7)
	Galantamina (8-24 mg/dobę)	84 (41,8)	38 (44,2)
Czas trwania wcześniejszego leczenia – średnia (SD), miesiące	Donepezyl (5-10 mg)	26,7 (17,9)	26,5 (16,8)
	Galantamina (8-24 mg/dobę)	17,1 (9,5)	19,8 (9,8)
	Ogółem	22,6 (15,6)	23,5 (14,4)
Spadek w skali MMSE podczas wcześniejszego leczenia – średnia	Donepezyl (5-10 mg)	-5,4 (2,8)	-5,8 (2,7)
	Galantamina (8-24 mg/dobę)	-5,1 (2,7)	-5,1 (2,4)
	Ogółem	-5,3 (2,8)	-5,5 (2,6)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



(SD), punkty			
Spadek w skali MMSE w skali roku dla wcześniejszego leczenia – średnia (SD), punkty	Donepezyl (5-10 mg)	-3,4 (2,9)	-3,5 (2,5)
	Galantamina (8-24 mg/dobę)	-5,2 (6,7)	-4,1 (3,6)
	Ogółem	-4,2 (4,9)	-3,8 (3,0)
Powody nieskuteczności leczenia, n (%)	Negatywna ocena opiekuna	178 (88,6)	81 (94,2)
	Klinicznie istotne pogorszenie stanu	200 (99,5)	86 (100)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Cecha		Badanie Olin i wsp. 2010 [127]	
		Grupa badana (memantyna + rywastygmina)	
		N=116	
Wiek – średnia (SD), lata		78,4 (7,99)	
Płeć – mężczyźni, n (%)		31 (26,7)	
Rasa, n (%)	Biała	98 (84,5)	
	Czarna	7 (6,0)	
	Inna	11 (9,5)	
Masa ciała – średnia (SD), kg		69,9 (15,77)	
Czas trwania demencji – średnia (SD), lata		3,5 (2,73)	
Stosowanie inhibitorów ChE, n (%)	Ogółem	35 (30,2)	
	Donepezyl	31 (26,7)	
	Galantamina	4 (3,4)	
Czas trwania stosowania inhibitorów ChE – średnia (SD), miesiące		22,8 (19,67) [N=35]	
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		16,6 (3,05)	
Cecha		Badanie Sultzer i wsp. 2010 [128]	
		Grupa badana (memantyna + donepezyl)	
		N=17	
Wiek – średnia (SD), lata		81 (4,6)	
Płeć – mężczyźni, n (%*)		13 (76,5)	
Czas trwania edukacji – średnia (SD), lata		15 (3,3)	
Czas trwania demencji – średnia (SD), lata		4,6 (2,4)	
Rasa, n (%*) [N=15]	Biała	9 (60,0)	
	Afroamerykanie	3 (20,0)	
	Latynoska	2 (13,3)	
	Azjatycka	1 (6,7)	
Skala MMSE – średnia (SD; zakres), punkty		19,4 (3,7; 11 – 25)	

Skala DRS – średnia (SD; zakres), punkty		106,1 (13,0; 81 – 127)
Skala NRS – średnia (SD; zakres), punkty		31,4 (12,9; 17 – 61)
Cecha		Badanie Stamouli i wsp. 2011 [129]
		Grupa badana (memantyna) N=2570
Wiek, n (%)	≤65 lat 66-75 lat >75 lat	192 (7,5) 1163 (45,3) 1215 (47,3)
Płeć – mężczyźni, n (%)		1168 (45,4)
Czas trwania, n (%)	6 lat 9 lat 12 lat Wykształcenie średnie Wykształcenie wyższe	1409 (54,8) 638 (24,8) 248 (9,6) 123 (4,8) 152 (5,9)
Sytuacja życiowa, n (%)	Samotne mieszkanie Mieszkanie z partnerem Mieszkanie z dziećmi, krewnymi lub innymi osobami Pobyt w klinice geriatrycznej	263 (10,2) 1337 (52,0) 893 (34,7) 77 (3,0)
Skala MMSE, n (%)	Łagodna demencja (>20) Umiarkowana demencja (10-19) Ciężka demencja (<10)	1095 (42,6) 1314 (51,1) 161 (6,3)
Wcześniejsze leczenie inhibitorami ChE, n (%)	Tak Nie	880 (34,2) 1690 (65,8)
Aktualne leczenie, n (%)	Memantyna Memantyna i inhibitory ChE	2080 (80,9) 490 (19,1)
Cecha		Badanie Rainer i wsp. 2011 [130]
		Grupa badana (memantyna) N=377
Wiek – średnia (SD), lata	Ogółem Mężczyźni Kobiety	77,6 (7,9) 75,6 (8,0) 78,7 (7,7)
Płeć – mężczyźni, n (%)		134 (35,5)
Wykształcenie, n (%)	Podstawowe (do 16 lat) Dodatkowe kursy letnie Średnie Wyższe	193 (51,2) 130 (34,5) 32 (8,5) 18 (4,8)
Sytuacja życiowa, n (%)	Mieszkanie z rodziną/krewnymi Samotne mieszkanie Ośrodek opieki	220 (58,4) 37 (9,8) 120 (31,8)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Współistniejące choroby, n (%)	Depresja Inna choroba	63 (16,7) 249 (66,0)
Stosowanie leków przeciw demencji, n (%)		235 (62,3)
Wcześniejsze leczenie choroby Alzheimera, n (%)	Tak Nie	211 (56,0) 166 (44,0)
Rodzaj wcześniejszego leczenia demencji, n (%)	Inhibitory ChE Memantyna + inhibitory ChE Inne leki przeciw demencji Memantyna + inne leki przeciw demencji Inne leki przeciw demencji (brak danych czy leczenie przerwano)	106 (28,1) 31 (8,2) 14 (3,7) 9 (2,4) 6 (1,6)
Cecha		Badanie Schmidt i wsp. 2010 [131]
		Grupa badana (memantyna) N=53
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		78,9 (8,5; 49 – 93)
Płeć – mężczyźni, n (%)*		21 (39,6)
Czas trwania choroby – średnia (SD), lata		1,2 (1,5)
Choroby współistniejące, n (%)	Ogółem Sercowo-naczyniowe Psychiczne Neurologiczne Układu pokarmowego Nerek Wątroby Płuc	37 (70) 41 (77,4) 28 (52,9) 12 (22,6) 8 (15,1) 6 (11,3) 3 (5,7) 2 (3,8)
Leczenie chorób towarzyszących, n (%)	Leki przeciw nadciśnieniu Antydepresanty Leki przeciwplatekcyjne Leki obniżające poziom lipidów Pochodne kumaryny Neuroleptyki Benzodiazepiny Inne	35 (66) 20 (37,7) 19 (35,8) 12 (22,6) 7 (13,2) 2 (3,8) 2 (3,8) 2 (3,8) 28 (52,9)
Stosowanie leków przeciw demencji, n (%)		235 (62,3)
Cecha		Badanie Calabrese i wsp. 2007 [132]
		Grupa badana (memantyna) N=1845

Wiek – średnia (SD), lata		76,3 (8,7)
Płeć - mężczyźni, n (%)*		771 (41,8)
Wzrost – średnia (SD), cm		167,1 (8,1)
Masa ciała – średnia (SD), kg		70,3 (11,5)
Czas trwania choroby – średnia (SD), lata		2,4 (1,9)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty (n=1496)		15,4 (5,7)
Choroby współistniejące, n* (%)	≥1 choroba współistniejąca	1373 (74,4)
	Nadciśnienie	821 (44,5)
	Niewydolność serca	442 (24,0)
	Miażdżyca tętnic	363 (19,7)
	Inne choroby serca	48 (2,6)
	Cukrzyca	317 (17,2)
	Inne	413 (22,4)
Wcześniejsze leczenie przeciw demencji, n* (%)	Ogółem	1124 (60,9)
	Ekstrakt z miłorzębu	459 (24,9)
	Piracetam	371 (20,1)
	Inhibitory ChE	319 (17,3)
Dodatkowe leczenie przeciw demencji w trakcie badania, n* (%)		399 (21,6)
Stosowane leczenie, n* (%)	Ogółem	1207 (65,4)
	Leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu	760 (41,2)
	Leki przeciwcukrzycowe	247 (13,4)
	Antydepresanty	208 (11,3)
	Neuroleptyki	172 (9,3)
Cecha		Badanie Rütther i wsp. 2000 [133]
		Grupa badana (memantyna) N=531
Wiek – średnia, lata		79,5
Płeć - mężczyźni, n (%)		149 (28,1)
Skala GDS, n (%)	Stadium 3	1 (0,2*)
	Stadium 4	3 (0,6*)
	Stadium 5	173 (32,6)
	Stadium 6	264 (49,7)
	Stadium 7	90 (16,9)
Sytuacja życiowa, n (%)	Mieszkanie w ośrodku opieki	330 (62,2)
	Mieszkanie w domu	130 (24,5)
	Hospitalizowani	69 (13,0)
Diagnoza, n (%)	Choroba Alzheimera	124 (23,4)
	Demencja naczyniowa	181 (34,1)
	Demencja mieszana	30 (5,6*)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wcześniejsze leczenie, n (%)		159 (29,9)
Dodatkowe leczenie w stałej dawce, n (%)		190 (35,8)
Monoterapia memantyną, n (%)		341 (64,2)
Cecha		Badanie Zhu i wsp. 2013 [134]-[138]
		Grupa badana (memantyna / inhibitory ChE) N=201
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		76,3 (8,0; 49 – 95)
Płeć – mężczyźni, n (%)*		78 (38,8)
Czas trwania edukacji, n* (%)	≤12 lat	85 (42,3)
	13-15 lat	32 (15,9)
	≥16 lat	84 (41,8)
Przebywanie w ośrodku opieki, n* (%)		25 (12,4)
Zmodyfikowana skala MMSE – średnia (SD; zakres), punkty		37,2 (6,5; 14 - 52)
Skala MMSE – średnia (SD; zakres), punkty		21,9 (3,4; 12 – 30)
Skala BDRS – średnia (SD; zakres), punkty		3,6 (2,1 (0 – 10,5)
Objawy zaburzeń psychicznych, n* (%)		68 (33,8)
Objawy pozapiramidowe, n* (%)		32 (15,9)
Współistniejące schorzenia, – średnia (SD; zakres), liczba		0,8 (1,1; 0 – 8)
Rok włączenia do badania, n* (%)	1997-1998	27 (13,2)
	1999	15 (7,7)
	2000	52 (25,8)
	2001	51 (25,3)
	2002	27 (13,2)
	2003-2007	10 (4,9)
Cecha		Badanie Hartman i wsp. 2003 [139]
		Grupa badana (memantyna + inhibitory ChE) N=158
Wiek – średnia (zakres), lata		74 (41 - 100)
Płeć – mężczyźni, n (%)		69 (44)
Brak chorób współistniejących, n (%)		53 (27)
Dodatkowe leczenie, n (%)		106 (67)
Choroba współistniejąca i dodatkowe leczenie, n* (%)		9 (6)
Diagnoza, n (%)	Choroba Alzheimera	121 (77)
	Demencja naczyniowa	14 (9)
	Nieokreślona demencja	14 (9)

	Choroba degeneracyjna układu nerwowego				2 (1)	
	Demencja wtórna względem innych chorób				2 (1)	
	Nieokreślona diagnoza				5 (3)	
Cecha		Badanie NCT00551161 [140]				
		Grupa badana (memantyna + inhibitor ChE)				
		N=12				
Wiek – średnia (SD), lata		76,1 (7,5)				
Wiek, n (%)*	≥65 lat	12 (100)				
Płeć, n (%)*	Kobiety	5 (41,7)				
	Mężczyźni	7 (58,3)				
Cecha		Badanie Fillit i wsp. 2010 [142]				
		Populacja ogólna (memantyna) N=521			Stosowanie dodatkowych leków w stałej dawce N=255	
		Leczenie (memantyna) N=273	Przerwanie leczenia (memantyna) N=248		Leczenie (memantyna) N=185	Przerwanie leczenia (memantyna) N=70
			Ogółem N=248	Z przyczyn niemedycznych N=163		
Wiek – średnia (SD), lata		84,5 (8,2)	83,2 (8,9)	83,4 (8,4)	84,8 (8,3)	83,3 (9,2)
Płeć - mężczyźni, n (%)*		63 (23,1)	59 (23,8)	39 (23,9)	47 (25,4)	19 (27,2)
Rasa – biała, n (%)		230 (84,2)	227 (91,5)	146 (89,6)	155 (83,8)	62 (88,6)
Masa ciała – średnia (SD), kg		66,0 (14,7)	65,6 (15,9)	65,8 (15,8)	66,1 (15,2)	63,5 (13,3)
Skala CPS – średnia (SD), punkty		3,5 (1,2)	3,5 (1,4)	3,5 (1,5)	3,6 (1,3)	3,3 (1,4)
Skala MMSE – średnia (SD), punkty		11,3 (5,3)	11,1 (5,8)	11,2 (6,2)	10,9 (5,3)	12,1 (6,0)
Choroby współistniejące, n (%)		3,2 (1,5)	3,4 (1,6)	3,3 (1,6)	3,2 (1,4)	3,1 (1,4)
Czas trwania leczenia inhibitorami ChE – średnia (SD), miesiące		13,6 (12,7)	12,3 (11,7)	12,4 (12,5)	15,5 (13,2)	12,9 (14,8)
Leczenie memantyną, n (%)	Monoterapia Memantyna + inhibitory ChE	90 (33,0)	100 (40,3)	60 (36,8)	57 (30,8)	38 (54,3)
		183 (67,0)	148 (59,7)	103 (63,2)	128 (69,2)	32 (45,7)
Dodatkowe leczenie inhibitorami ChE, n (%)	Donepezyl	155 (56,8)	127 (51,1)	84 (51,5)	111 (60,0)	27 (38,6)
	Rywastygmina	15 (5,5)	16 (6,5)	10 (6,1)	8 (4,3)	5 (7,1)
	Galantamina	20 (7,3)	17 (6,9)	11 (6,8)	10 (5,4)	1 (1,4)
Dodatkowe leczenie psychotropami, n (%)	Ogółem	224 (82,1)	204 (82,3)	128 (78,5)	142 (76,8)	43 (61,4)
	Klasy 2	183 (67,0)	157 (63,3)	77 (47,2)	71 (38,4)	21 (30,0)
	Klasy 3	99 (36,3)	92 (37,1)	27 (16,6)	25 (13,5)	5 (7,1)
	Leki przeciwkonwulsyjne	47 (17,2)	47 (19,0)	27 (16,6)	28 (15,1)	6 (8,6)
	Antydepresanty	185 (67,8)	156 (62,9)	99 (60,7)	116 (62,7)	33 (47,1)
		109 (40,0)	90 (36,3)	57 (35,0)	61 (33,0)	15 (21,4)

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	Anksjolityki Leki uspokajające/nasenne	55 (20,2) 23 (8,4)	72 (29,0) 24 (9,7)	45 (27,6) 17 (10,4)	28 (15,1) 13 (7,0)	12 (17,1) 4 (5,7)
Powody przerwania leczenia memantyną, n (%)	Brak skuteczności Działania niepożądane Decyzja rodziny Decyzja lekarza Inne powody Nieznane powody	-	47 (19,0) 38 (15,3) 40 (16,1) 4 (1,6) 22 (8,9) 97 (39,1)	- - 40 (24,5) 4 (2,5) 22 (13,5) 97 (59,5)	- - - - - -	- - 21 (30,0) 2 (2,9) 7 (10,0) 40 (57,1)
KOMENTARZ Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem: rasy i częstości stosowania anksjolityków w populacji ogólnej.						
Cecha Badanie Kwak i wsp. 2009 [144]						
Grupa badana (memantyna) N=2						
Wiek, lata	77 (pacjent A), 79 (pacjent B)					
Płeć – mężczyźni, n (%*)	2 (100)					
Czas trwania zaburzeń pamięci, lata	4 (pacjent A), 5 (pacjent B)					
Cecha Badanie Monastero i wsp. 2007 [146]						
Grupa badana (memantyna) N=3						
	Pacjentka 1	Pacjentka 2		Pacjentka 3		
Wiek, lata	65	75		73		
Kobieta	1	1		1		
Czas trwania choroby, lata	2	2		3		
Skala MMSE, punkty	14	12		12		

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 94. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[164] Garcia-Alberca i wsp. 2013	Otwarte, przekrojowe, obserwacyjne, prospektywne, bez grupy kontrolnej, jednośrodkowe (1 ośrodek w Hiszpanii), podtyp IVB.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: memantyna (n=29), inhibitory ChE (donepezyl n=21, rywastygmina n=14, galantamina n=24), brak leczenia (n=37) N=125 (populacja ITT).	<u>Okres leczenia:</u> 1 miesiąc. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc.	Grupa badana: memantyna, inhibitory ChE, brak leczenia n=0 (0%*).	- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w teście RAVLT (ang. <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>), - ocena w teście TMT (ang. <i>TMT</i>).	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera wg kryteriów NINCDS-ADRDA, - godny zaufania opiekun mieszkający z pacjentem - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u>

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	<p>Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: memantyna w dawce 20 mg/dobę, inhibitory ChE: donepezyl w dawce 10 mg/dobę, rywastygmina 6-12 mg/dobę, galantamina w dawce 16-24 mg/dobę, (brak danych w jakiej postaci podawano leki), brak leczenia. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) – brak definicji.</p>			<p><i>Trail-Making Test</i>), - ocena w testach słownictwa, - ocena w skali B-ADL (ang. <i>Bayer Activities of Daily Living Scale</i>), - cena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>).</p>	<p>- urojenia, - cukrzyca, - niedoczynność tarczycy, - potwierdzony w badaniu rezonansu magnetycznego wylew krwi do mózgu w części korowej lub podkorowej, - padaczka, - uraz głowy, - uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, - ciężkie zaburzenia czucia.</p>
[165] Babai i wsp. 2010 (abstrakt)	<p>Otwarte, retrospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, podtyp IVD. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Choroba Alzheimera. <u>Liczebność grup</u> (brak danych) Grupa badana: memantyna Grupa kontrolna: donepezyl <u>Schemat leczenia</u> (brak danych)</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 lat. <u>Okres obserwacji:</u> 6 lat.</p>	Nie dotyczy	Profil bezpieczeństwa	<p>Brak danych Brak charakterystyki pacjentów</p>

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Cecha	Badanie Garcia-Alberca i wsp. 2013 [164]	
	Grupa badana (memantyna/ inhibitory ChE/ brak leczenia) N=125	
Wiek – średnia (SD; zakres), lata	76 (6,1; 57 – 95)	
Płeć – mężczyźni, n (%)*	38 (30,4)	
Czas trwania edukacji – średnia (SD; zakres), lata	6,34 (2,7; 1 – 13)	
Czas trwania demencji – średnia (SD; zakres), miesiące	62,21 (26,16; 18 – 120)	
Skala GDS [stadium], n (%)	4	33 (27)
	5	42 (33)
	6	50 (40)
Leki psychoaktywne, n (%)	48 (38,4)	
Leki przeciw demencji, n (%)	88 (70,04)	
W wywiadzie zaburzenia psychiczne, n (%)	31 (24,8)	
Skala MMSE – średnia (SD; zakres), punkty	14,46 (4,81; 5 – 25)	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY/ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

14.5.1. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY

14.5.1.1. Memantyna vs placebo - monoterapia

Tabela 96. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Komentarz
[1]-[2] Howard i wsp. 2012, [3] Jones i wsp. 2009, [4] Howard i wsp. 2011, [5] NCT00866060	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, fazy IV, brak danych jakiego typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) + placebo N=76 Grupa kontrolna: placebo + placebo N=73 Grupa kontrolna: donepezyl (10 mg/dobę) + placebo N=73 Grupa kontrolna: donepezyl (10 mg/dobę) + memantyna (20 mg/dobę) N=73	52 tygodnie	Grupa badana: memantyna + placebo n=25 Grupa kontrolna: placebo + placebo n=18 Grupa kontrolna: donepezyl + placebo n=19 Grupa kontrolna: donepezyl + memantyna n=15	- ocena w skali SMMSE (ang. <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>) i w skali BADLS (ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali DEMQOL-Proxy (ang. <i>Dementia Quality of Life</i>), GHQ-12 (ang. <i>General Health Questionnaire 12</i>), Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 5-13 punktów w skali SMMSE (średnia±SD: 9,2±2,5 w grupie badanej (memantyna + placebo), 9,1±2,4 w grupie kontrolnej (placebo + placebo), 9,0±2,8 w grupie kontrolnej (donepezyl + placebo), 9,1±2,6 w grupie kontrolnej (donepezyl + memantyna)). Wiek 77,1 lat (średnia; SD: 8,4 lat). Stosowanie donepezylu przez ≥3 miesiące, w dawce 10 mg/dobę przez ≥6 tygodni.	Wszystkie badania [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] są badaniami RCT, podwójnie zamaskowanymi, w układzie równoległym, podtypu IIA. Badania [1]-[5], [6]-[7], [10] są wieloośrodkowe, a badanie [8]-[9] jest jednoośrodkowe. Wszystkie badania [6]-[7], [8]-[9], [10] są typu <i>superiority</i> , z wyjątkiem badania [1]-[5]. Badanie [1]-[5] jest badaniem IV fazy, brak danych dotyczących pozostałych badań [6]-[7], [8]-[9], [10]. We wszystkich badaniach [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (3-20 punktów w skali MMSE), którzy nie stosowali dodatkowego leczenia inhibitorami ChE [6]-[7], [8]-[9], [10] lub je przerwali jak w badaniu [1]-[5], w wieku ≥45 lat. We wszystkich badaniach [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] stosowano memantynę w dawce 20 mg/dobę w grupie badanej lub placebo w grupie kontrolnej. Badanie [1]-[5] trwało 52 tygodnie, badanie [6]-[7] trwało 28 tygodni, badania [8]-[9] i [10] trwały 24 tygodnie.
[6] Reisberg i wsp. 2003, [7] Rieve i wsp. 2004	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=126 Grupa kontrolna: placebo N=126	28 tygodni	Grupa badana: memantyna n=29 Grupa kontrolna: placebo n=42	Ocena w skali: CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), ADCS-ADL (ang. <i>AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>), SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), MMES (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), GDS (ang. <i>Global Deterioration</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 3-14 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 7,8±3,76 w grupie badanej i 8,1±3,60 w grupie kontrolnej), stadium 5-6 w skali GDS, faza ≥6a w FAS. Wiek ≥50 lat. Stosowanie leków cholinomimetycznych – kryterium wykluczające.	

					Scale), FAS (ang. <i>Functional Assessment Staging Scale</i>), RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>). Profil bezpieczeństwa.		We wszystkich badaniach analizowano wyniki dotyczące zdolności poznawczych i ogólnego stanu pacjentów mierzone z zastosowaniem skal: - MMSE [6]-[7], [8]-[9] lub SMMSE [1]-[5], - NPI [1]-[5], [8]-[9], [10], - CIBIC-Plus [6]-[7], [10], - ADAS-ADL [6]-[7], [10], - SIB [6]-[7], [8]-[9], [10], - FAS/ FAST [6]-[7], [10], - BADLS, DEMQOL-Proxy, GHQ-12 [1]-[5], - GDS, RUD [6]-[7], - ADAS-cog [8]-[9], - BGP [10], - ocena wyników pomiarów metodą FDG-PET i płynu mózgowo-rdzeniowego [8]-[9] - profil bezpieczeństwa [1]-[5], [6]-[7], [10].
[8] Wang i wsp. 2013 [9] NCT00800709	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimer'a umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=11 Grupa kontrolna: placebo N=11	24 tygodnie	Grupa badana: memantyna n=2 Grupa kontrolna: placebo n=2	Ocena w skali: SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), MMES (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>), NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), ocena wyników pomiarów metodą FDG-PET i płynu mózgowo-rdzeniowego.	Choroba Alzheimer'a umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 4-20 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 14,1±4,6 w grupie badanej i 10,1±6,1 w grupie kontrolnej), ≤4 punktów w skali Hachinski. Wiek ≥50 lat. Nie stosowanie leków przeciw demencji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.	- ocena wyników pomiarów metodą FDG-PET i płynu mózgowo-rdzeniowego [8]-[9] - profil bezpieczeństwa [1]-[5], [6]-[7], [10].
[10] Van Dyck i wsp. 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloosrodkowe, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimer'a umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=178 Grupa kontrolna: placebo N=172	24 tygodnie	Grupa badana: memantyna n=44 Grupa kontrolna: placebo n=46	Ocena w skali: SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), ADAS-ADL19 (ang. 19-item AD <i>Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>), FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging Tool</i>), NIP (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), BGP (ang. <i>Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimer'a umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 5-14 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 10,0±2,8 w grupie badanej i 10,3±3,1 w grupie kontrolnej). Wiek ≥50 lat. Nie stosowanie inhibitorów ChE w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania.	Podsumowując, możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [6]-[7], [8]-[9], [10], ze względu na podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badania [1]-[5] nie włączono do meta-analizy z powodu dłuższego okresu leczenia i obserwacji (52 tygodnie).
[11] Peskind i wsp. 2006, [12] Pomara i wsp. 2006	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloosrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimer'a o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=202 Grupa kontrolna: placebo N=201	24 tygodnie	Grupa badana: memantyna n=36 Grupa kontrolna: placebo n=35	Ocena zdolności poznawczych i ogólnego stanu klinicznego w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), NPI (ang.	Choroba Alzheimer'a o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-22 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 17,2±3,4 w grupie kontrolnej i 17,4±3,7 w grupie badanej). Wiek ≥50 lat. <22 punktów w skali MADRS. Stosowanie inhibitorów ChE w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania –	Wszystkie badania [11]-[12], [13]-[14], [15] są badaniami RCT, podwójnie zamaskowanymi, w układzie równoległym, podtypu IIA, typu <i>superiority</i> . Badania [11]-[12], [13]-[14] są wieloosrodkowe, a badanie [15] jest jednoosrodkowe. We wszystkich badaniach [11]-[12], [13]-[14], [15] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimer'a o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (10-23 punktów w skali MMSE), którzy nie

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



					<i>Neuropsychiatric Inventory</i>), ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i>). Profil bezpieczeństwa.	kryterium wykluczające.	stosowali dodatkowego leczenia inhibitorami ChE, w wieku ≥ 50 lat. We wszystkich badaniach [11]-[12], [13]-[14], [15] stosowano memantynę w dawce 20 mg/dobę w grupie badanej lub placebo w grupie kontrolnej. Badanie [15] trwało 52 tygodnie, a badania [11]-[12], [13] trwały 24 tygodnie. W badaniach analizowano wyniki dotyczące zdolności poznawczych i ogólnego stanu pacjentów z zastosowaniem skal: - ADAS-cog [11]-[12], [13]-[14], - CIBIC-Plus [11]-[12], [13]-[14], - NPI [11]-[12], [13]-[14], - ADACS-ADL ₂₃ [11]-[12], [13]-[14], oraz - profil bezpieczeństwa [[11]-[12], [13]-[14], - ocena zmian w objętości mózgu i hipokampa, lokalne zmiany w stężeniu NAA, choliny i MI i zmiany w tempie metabolizmu glukozy w mózgu [15].
[13] Bakchine i wsp. 2008, [14] Bakchine i wsp. 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=318 Grupa kontrolna: placebo N=152	24 tygodnie	Grupa badana: memantyna n=47 Grupa kontrolna: placebo n=14	Ocena w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 11-23 punktów w skali MMSE (średnia \pm SD: 18,9 \pm 3,2 w grupie kontrolnej i 18,6 \pm 3,3 w grupie badanej). Wiek ≥ 50 lat. Przerwanie stosowania inhibitorów ChE w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania.	Podsumowując, możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [11]-[12], [13]-[14], ze względu na podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badanie [15] wykluczono z meta-analizy z powodu różnic w okresie leczenia i obserwacji oraz w analizowanych punktach końcowych.
[15] Schmidt i wsp. 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> , badanie pilotowe	Choroba Alzheimera umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=18 Grupa kontrolna: placebo N=18	52 tygodni	Grupa badana: memantyna n=5 Grupa kontrolna: placebo n=7	Ocena zmian w objętości mózgu i hipokampa, lokalne zmiany w stężeniu NAA (N-acetyloasparaginian), choliny i MI (mioinozytolu), zmiany w tempie metabolizmu glukozy w mózgu ogólnie lub miejscowo.	Choroba Alzheimera umiarkowanym nasileniu: 14-22 punktów w skali MMSE (średnia \pm SD: 19,3 \pm 2,72 w grupie kontrolnej i 18,7 \pm 3,12 w grupie badanej), ≤ 4 punktów w skali Hachinski. Wiek ≥ 50 lat. Stosowanie inhibitorów ChE nie dało efektów lub były nietolerowane (zakończenie stosowania ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania).	

14.5.1.2. Donepezyl vs placebo

Tabela 97. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania donepezylu z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Komentarz
[19] Homma i wsp. 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo)	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=101 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=96 Grupa kontrolna: placebo N=105	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) n=13 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) n=20 Grupa kontrolna: placebo n=21	- ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>), - ocena w skali ADCS-ADL ₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living</i>), - ocena w skali BEHAV-AD (ang. <i>Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale</i>), Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 1-12 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 7,9±3,3 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 7,4±3,4 w grupie badanej (donepezyl 10 mg/dobę), 8,0±3,3 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat.	Wszystkie badania [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] są RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). We wszystkich badaniach [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (1-17 punktów w skali MMSE), w wieku >39 lat. W badaniu [29]-[31] uwzględniono pacjentów z istotnym klinicznie pobudzeniem. We wszystkich badaniach [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] stosowano w grupie badanej donepezyl w dawce 10 mg/dobę, w badaniu [19] donepezyl stosowano również w dawce 5 mg/dobę. We wszystkich badaniach [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] w grupie kontrolnej stosowano placebo. Badania [19], [20], [21]-[22], [23]-[28] trwały 24 tygodnie, badanie [29]-[31] trwało 12 tygodni. We wszystkich badaniach analizowano wyniki dotyczące zdolności poznawczych i ogólnego stanu pacjentów mierzone z zastosowaniem skal: - SIB [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], - CIBIC-Plus [19], [20], [23]-[28], - ADCS-ADL ₁₉ [19], [20], [21]-[22],
[20] Black i wsp. 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=176 Grupa kontrolna: placebo N=167	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n=59 Grupa kontrolna: placebo n=40	- ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>), - ocena w skali ADCS-ADL ₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali CBQ (ang. <i>Caregiver Burden Questionnaire</i>), - ocena w skali RUSP (ang. <i>Severe Alzheimer Disease</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 1-12 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 7,5±3,25 w grupie badanej (donepezyl), 7,4±3,57 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 78,0 (średnia, SD: ±8,10) lat.	

<p>[21] Winblad i wsp. 2006, [22] Jelic i wsp. 2008</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i></p>	<p>Choroba Alzheimera o ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=128 Grupa kontrolna: placebo N=120</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: donepezyl n=33 Grupa kontrolna: placebo n=21</p>	<p><i>Patients).</i> Profil bezpieczeństwa. - ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali ADCS-ADL₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali CGI-I (ang. <i>Clinician's Global Impression of Improvement</i>). Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Choroba Alzheimera o ciężkim nasileniu: 1-10 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 6,0±3,0 w grupie badanej (donepezyl), 6,2±3,0 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat.</p>	<p>- NPI [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], - MMSE [21]-[22] lub sMMSE [23]-[28], [29]-[31], - BEHAV-AD [19], - CBQ, RUSP [20], - CGC-I/C [21]-[22], [29]-[31], - DAD, IADL, PSMS, FRS, CSS, HRQLC SF-36 [23]-[28], - CMAI, NPI-NH, NPI-CDS [29]-[31]. We wszystkich badaniach [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] analizowano profil bezpieczeństwa. Podsumowując, możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy badań [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], ze względu na podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badanie [29]-[31] nie włączono do meta-analizy z powodu krótszego okresu leczenia i obserwacji (12 tygodni) oraz uwzględnienia populacji pacjentów z klinicznie istotnym pobudzeniem.</p>
<p>[23] Feldman i wsp. 2001, [24] Gauthier i wsp. 2002, [25] Gauthier i wsp. 2002, [26] Feldman i wsp. 2003, [27] Feldman i wsp. 2005, [28] Schwam i wsp. 2010</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i></p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=144 Grupa kontrolna: placebo N=146</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: donepezyl n=23 Grupa kontrolna: placebo n=20</p>	<p>- ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>), - ocena w skali sMMSE (ang. <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali DAD (ang. <i>Disability Assessment for Dementia</i>), - ocena w skali IADL (ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living Scale</i>), - ocena w skali PSMS (ang. <i>Physical Self-Maintenance Scale</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali FRS (ang. <i>Functional Rating Scale</i>), - ocena w skali CSS (ang. <i>Caregiver Stress Scale</i>), - ocena w skali HRQLC SF-36 (ang. <i>Health-Related</i></p>	<p>Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 5-17 punktów w skali sMMSE (średnia±SE: 11,72±0,35 w grupie badanej (donepezyl), 11,97±0,34 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 48-92 lat.</p>	<p>- NPI [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], - MMSE [21]-[22] lub sMMSE [23]-[28], [29]-[31], - BEHAV-AD [19], - CBQ, RUSP [20], - CGC-I/C [21]-[22], [29]-[31], - DAD, IADL, PSMS, FRS, CSS, HRQLC SF-36 [23]-[28], - CMAI, NPI-NH, NPI-CDS [29]-[31]. We wszystkich badaniach [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] analizowano profil bezpieczeństwa. Podsumowując, możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy badań [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], ze względu na podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Badanie [29]-[31] nie włączono do meta-analizy z powodu krótszego okresu leczenia i obserwacji (12 tygodni) oraz uwzględnienia populacji pacjentów z klinicznie istotnym pobudzeniem.</p>

					<p><i>Quality of Life of Caregivers Short-Form 36</i>),</p> <p>- ocena w skali CAUST (ang. <i>Canadian Utilization of Services Tracking</i>)</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>		
<p>[29] Howard i wsp. 2007,</p> <p>[30] Ballard i wsp. 2007,</p> <p>[31] NCT00142324</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i></p>	<p>Choroba Alzheimerera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><i>Zrandomizowani:</i></p> <p>Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=128</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=131</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: donepezyl n=13</p> <p>Grupa kontrolna: placebo n=19</p>	<p>- ocena w skali CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>),</p> <p>- ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>),</p> <p>- ocena w skali NPI-NH (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home version</i>),</p> <p>- ocena w skali NPI-CDS (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory – Caregiver Distress Scale</i>),</p> <p>- ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>),</p> <p>- ocena w skali sMMSE (ang. <i>standardized Mini-Mental State Examination</i>),</p> <p>- ocena w skali CGIC (ang. <i>Clinician’s Global Impression of Change</i>).</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Choroba Alzheimerera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: w skali MMSE średnia±SD: 8,1±6,8 w grupie badanej (donepezyl), 8,1±5,9 w grupie kontrolnej (placebo)) oraz z klinicznie istotnym pobudzeniem.</p> <p>Wiek >39 lat.</p>	
<p>[32] Tariot i wsp. 2005</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i></p>	<p>Choroba Alzheimerera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><i>Zrandomizowani:</i></p> <p>Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=103</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=105</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: donepezyl n=27</p> <p>Grupa kontrolna: placebo n=17</p>	<p>- ocena w skali NPI-NH (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home</i>),</p> <p>- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>),</p> <p>- ocena w skali CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating</i>),</p> <p>- ocena w skali PSMS (ang. <i>Physical Self-Maintenance Scale</i>).</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Choroba Alzheimerera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 5-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 14,4±5,4 w grupie badanej (donepezyl), 14,4±5,8 w grupie kontrolnej (placebo)).</p> <p>Wiek 64-102 lata.</p>	<p>Na wstępie wykluczono badania opisane jedynie w oparciu o abstrakt: Peng 2005 [54] i Peng 2002 [55], Winstein 2007 [52], Rogers 1996 [53] oraz badanie [51] z powodu braku liczebności poszczególnych grup.</p> <p>Wszystkie badania [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50] są badaniami RCT,</p>
<p>[18] Homma i wsp. 2000</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane,</p>	<p>Choroba Alzheimerera o łagodnym lub</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: donepezyl n=18</p>	<p>- ocena w skali ADAS-J cog (ang. <i>Alzheimer’s Disease</i></p>	<p>Choroba Alzheimerera o łagodnym lub</p>	

	w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=134 Grupa kontrolna: placebo N=129	<u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Grupa kontrolna: placebo n=17	<i>Assessment Scale</i>), - ocena w skali J-CGIC (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), - ocena w skali CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), - ocena w skali MENFIS (ang. <i>Mental Function Impairment Scale</i>), - ocena w skali CMCS (ang. <i>Caregiver-rated Modified Crichton Scale</i>). Profil bezpieczeństwa.	umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 17,8±3,9 w grupie badanej (donepezyl), 16,6±3,9 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 48-90 lat.	podtypu IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Badania [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [48], [49], [50] są podwójnie zamaskowane, z wyjątkiem badania [47], które jest pojedynczo zamaskowane. Badania [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50] są w układzie równoległym, z wyjątkiem badania [43], które jest w układzie naprzemiennym.
[33] Mohs i wsp. 2001	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=214 Grupa kontrolna: placebo N=217	<u>Okres leczenia:</u> 54 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 54 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n=60 Grupa kontrolna: placebo n=56	- ocena w skali ADFACS (ang. <i>Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale</i>), - ocena w skali CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 12-20 punktów w skali MMSE (średnia±SE: 17,1±0,2 w grupie badanej (donepezyl), 17,1±0,2 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 49-94 lat.	Badania [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50] są wieloośrodkowe, a badania [44], [47], [48] są jednoośrodkowe (brak danych w badaniu [35]). We wszystkich [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (10-27 punktów w skali MMSE, z wyjątkiem badań [48] 6-27 punktów i [32] 5-26 punktów, jednak średnie wskazują na przewagę pacjentów z chorobą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, brak danych w badaniach [49], [50]), w wieku ≥40 lat.
[34] Johanssen i wsp. 2006	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=99 Grupa kontrolna: placebo N=103	12-24 tygodni fazy wstępnej otwartej. <u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni i 12 tygodni faza pojedynczo zamaskowana. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n=11 Grupa kontrolna: placebo n=20	- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali DAD (ang. <i>Disability Assessment for Dementia</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 18,8±4,8 w grupie badanej (donepezyl), 18,5±4,8 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat.	W badaniach [17], [32], [33], [34], [39]-[40], [41], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50] donepezyl stosowano w grupie badanej w dawce 10 mg/dobę, w badaniach [18], [35], [43] donepezyl stosowano w grupie badanej w dawce 5 mg/dobę, w badaniach [16], [36]-[37], [38], [42] donepezyl stosowano w grupie badanej w dawce 5 lub 10 mg/dobę.
[35] Mazza i wsp. 2006	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, brak danych ile ośrodków uczestniczyło,	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=25 Grupa kontrolna: placebo	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n=4 Grupa kontrolna: placebo n=6 Grupa kontrolna: Gingko biloba n=5	- ocena w teście SKT (ang. <i>Syndrom Kurz Test</i>), - ocena w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>).	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 13-25 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 18,80±3,63 w grupie badanej (donepezyl), 18,55±3,47	We wszystkich badaniach [16], [17], [18],

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia meta-analizy/ porównania pośredniego

	podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo)	N=26 Grupa kontrolna: Gingko biloba (160 mg/dobę) N=25				w grupie kontrolnej (placebo)), 18,80±3,62 w grupie kontrolnej (Gingko biloba)). Wiek 50-80 lat.	[32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50] w grupie kontrolnej stosowano placebo. W badaniach [34], [36]-[37], [41], [43] występowała faza wstępna. Badanie [49] trwało 2 miesiące, badania [34], [38], [41], [43], [47], [48], [50] trwały 12 tygodni, badania [16], [17], [18], [32], [35], [42], [44] trwały 24 tygodnie, a badania [36]-[37] - 48 tygodni, [39]-[40] - 52 tygodnie, [33] - 54 tygodnie, [45]-[46] - 1 rok. We wszystkich badaniach analizowano wyniki dotyczące zdolności poznawczych i ogólnego stanu pacjentów mierzone z zastosowaniem skal: - NPI [34], [36]-[37], [39]-[40], [41], [44], [50], - MMSE [16], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [45]-[46], - CDR-SB [16], [18], [38], [42], - CDR [32], [33], - ADAS-cog [16], [17], [34], [38], [42], [43], [44], [45]-[46], [48], [49], - CIBIC-Plus [16], [38], [42], - QoL [16], [38], [42], - NPI-NH, PSMS [32], - NPI-D [41], - ADFACS [33], - ADAS-J-cog, J-CGIC, MENFIS, CMCS [18], - DAD [34], - SKT, CGI [35], - GBS, PDS, GDS, RUD [39]-[40], - IDDD [42], - PAS, Blau QoL [50], - CDT [45]-[46], - konieczność przyjęcia pacjenta do ośrodka opieki, postępująca niesprawność pacjenta, ocena w skali BADLS, GHQ-12 [36]-[37], - zmiana stężeniu NAA i MI, objętość
Badanie o akronimie AD2000 2004 [36], 2008 [37]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=282 Grupa kontrolna: placebo N=283 <i>Zrandomizowani do fazy I:</i> Grupa badana: donepezyl (5 lub 10 mg/dobę) N=242 Grupa kontrolna: placebo N=244	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni (fazy wstępnej) + 48 tygodni fazy 1, 6 tygodni fazy wypłukania, 48 tygodni fazy 2, 4 tygodnie fazy wypłukania, itp.	12 tygodni: Grupa badana: donepezyl n=36 Grupa kontrolna: placebo n=18 48 kolejnych tygodni: Grupa badana: donepezyl n=90 Grupa kontrolna: placebo n=103	- konieczność przyjęcia pacjenta do ośrodka opieki, - postępująca niesprawność pacjenta, - ocena w skali BADLS (ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>), - ocena w skali sMMSE (ang. <i>standardized Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali GHQ-12 (ang. <i>General Health Questionnaire</i>), - zgon spowodowany chorobą Alzheimerera. Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (mediana (zakres): 19 (10-27) w grupie badanej (donepezyl), 19 (10-26) w grupie kontrolnej (placebo). Wiek 46-93 lat.	
[17] Krishnan i wsp. 2003	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=34 Grupa kontrolna: placebo N=33	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n=6 Grupa kontrolna: placebo n=10	- średnia % zmiana względem wartości początkowych w stężeniu NAA (N-acetyloasparaginyanu), - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - objętość hipokampa, - stężenie MI (mioinozytolu) w mózgu. Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 19,5±4,8 w grupie badanej (donepezyl), 19,0±4,6 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat.	
[38] Rogers i wsp. 1998	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo)	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=157 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=158	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 15 tygodni. 3 tygodnie fazy wypłukania.	Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) n=16 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) n=28 Grupa kontrolna: placebo n=11	- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>), - ocena w skali MMSE (ang.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SE: 19,39±0,39 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 19,35±0,40 w grupie badanej (donepezyl	

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	placebo)	Grupa kontrolna: placebo N=153			<i>Mini-Mental State Examination</i> , - ocena w skali CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), - ocena jakości życia (ang. <i>Quality of Life</i>). Profil bezpieczeństwa.	10 mg/dobę), 19,80±0,35 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat.	hipokampa [17], - ocena pamięci i płynności słownej i stanu klinicznego dokonana przez opiekuna [43], - ocena aktywności mózgu [44], [47], - ocena wpływu leczenia na sen [48], [49] oraz profil bezpieczeństwa [16], [17], [18], [32], [33], [34], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [47], [48], [49], [50].
[16] Rogers i wsp. 1998	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo)	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=154 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=157 Grupa kontrolna: placebo N=162	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni. 6 tygodni fazy wyplukania.	Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) n=23 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) n=50 Grupa kontrolna: placebo n=32	- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), - ocena jakości życia (ang. <i>Quality of Life</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SE: 19,0±0,4 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 18,9±0,4 w grupie badanej (donepezyl 10 mg/dobę), 19,2±0,4 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat.	Podsumowując, możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy badań [33], [39]-[40] oraz [16], [17], [18], [42], [44], ze względu na podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Pozostałe badania wykazują istotne różnice między sobą w metodyce, populacji pacjentów, czasie trwania leczenia i choroby oraz analizowanych punktach końcowych.
[39] Winblad i wsp. 2001, [40] Wimo i wsp. 2004	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=142 Grupa kontrolna: placebo N=144	<u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n=47 Grupa kontrolna: placebo n=47	- ocena w skali GBS (ang. <i>Gottfries-Brane-Steen</i>), - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>), - ocena w skali RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 19,37±4,37 w grupie badanej (donepezyl), 19,26±4,54 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 40-90 lat.	
[41] Holmes i wsp. 2004	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	12 tygodni fazy wstępnej. <u>Okres leczenia:</u>	Grupa badana: donepezyl n=6 Grupa kontrolna:	- ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali NPI-D (ang.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-	

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia meta-analizy/ porównania pośredniego

	równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	<i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=41 Grupa kontrolna: placebo N=55	12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	placebo n=10	<i>Neuropsychiatric Inventory Distress scale.</i> Profil bezpieczeństwa.	27 punktów w skali MMSE (średnia±SE: 21,1±0,9 w grupie badanej (donepezyl), 20,8±0,6 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥55 lat.
[42] Burns i wsp. 1999	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo)	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=271 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=273 Grupa kontrolna: placebo N=274	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni. 6 tygodni fazy wypłukania.	Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) n=60 Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) n=71 Grupa kontrolna: placebo n=55	- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>), - ocena w skali CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), - ocena w skali IDDD (ang. <i>Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia</i>), - ocena jakości życia pacjenta (ang. <i>Quality of Life</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SE: 20±0,3 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 20±0,2 w grupie badanej (donepezyl 10 mg/dobę), 20±0,3 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat.
[43] Greenberg i wsp. 2000	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N=30 Grupa kontrolna: placebo N=30	6 tygodni fazy wypłukania (wstępnej). <u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 18 tygodni. 6 tygodni fazy wypłukania.	Grupa badana: donepezyl n=5 Grupa kontrolna: placebo n=4	- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena pamięci i płynności słownej, - ocena stanu klinicznego dokonana przez opiekuna. Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: w skali MMSE średnia±SD: 21,9±4,0 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 21,6±3,5 w grupie kontrolnej (placebo). Wiek 75,0 lat (średnia, SD: 9,5 lat).
[44] Tune i wsp. 2003	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=14 Grupa kontrolna: placebo N=14	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n=0 Grupa kontrolna: placebo n=2	- ocena wpływu leczenia na aktywność mózgu mierzoną metabolizmem glukozy, - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>).	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 20,8±3,7 w grupie badanej (donepezyl), 21,4±4,1 w grupie kontrolnej (placebo)).

						Wiek 53-92 lat.
[45] Andersen i wsp. 2012, [46] NCT00443014	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) – dodatkowa stymulacja N=53 Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) + standardowa opieka N=37 Grupa kontrolna: placebo + dodatkowa stymulacja N=50 Grupa kontrolna: placebo + standardowa opieka N=40	<u>Okres leczenia:</u> 1 rok. <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok.	Grupa badana: donepezyl + Grupa kontrolna: placebo n=34	- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>), - ocena w teście CDT (ang. <i>Clock Drawing Test</i>).	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: w skali MMSE (średnia±SD: 23,2±4,2 w grupie badanej (donepezyl), 23,1±4,8 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 60-100 lat.
[47] Solé-Padullés i wsp. 2013	RCT, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=8 Grupa kontrolna: placebo N=7	<u>Okres leczenia:</u> 3 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące.	Grupa badana: donepezyl n=1 Grupa kontrolna: placebo n=0	- ocena wpływu leczenia na aktywność mózgu, Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: w skali MMSE (średnia±SD: 21,86±4,45 w grupie badanej (donepezyl), 23,57±2,22 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 73,00±5,54 lat w grupie badanej i 76,57±7,96 lat w grupie kontrolnej.
[48] Moraes i wsp. 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=11 Grupa kontrolna: placebo N=12	<u>Okres leczenia:</u> 3 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące.	Grupa badana: donepezyl n=0 Grupa kontrolna: placebo n=0	- ocena wpływu leczenia na sen, - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 1-2 punkty w skali CDR i 6-27 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 19,0±3,6 w grupie badanej (donepezyl), 17,2±7,8 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 62-87 lat.
[49] Dos Santos Moraes i wsp. 2006	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym,	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i>	<u>Okres leczenia:</u> 2 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u>	Grupa badana: donepezyl n=0 Grupa kontrolna: placebo n=0	- ocena wpływu leczenia na sen, - ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 1-2 punkty w skali CDR

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia meta-analizy/ porównania pośredniego

	wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=17 Grupa kontrolna: placebo N=18	2 miesiące.		<i>Assessment Scale</i> . Profil bezpieczeństwa.	(średnia±SD: 1,2±0,4 w grupie badanej (donepezyl), 1,5±0,5 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek 77,4±6,6 lat w grupie badanej i 74,5±9,8 lat w grupie kontrolnej.
[50] Burns i wsp. 2011	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N=37 Grupa kontrolna: placebo N=39 Grupa kontrolna: melisa N=38	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.	Grupa badana: donepezyl n=11 Grupa kontrolna: placebo n=14 Grupa kontrolna: melisa n=8	- ocena w skali PAS (ang. <i>Pittsburgh Agitation Scale</i>), - ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali Blau QOL (ang. <i>Blau Quality of Life</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 3 punkty w skali CDR (brak danych dla skali MMSE), z istotnym pobudzeniem. Wiek >60 lat.
[51] Kemp i wsp. 2003	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (10 mg/dobę) N - bd Grupa kontrolna: placebo N - bd Grupa badana + kontrolna N=12 Grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy N=6	<u>Okres leczenia:</u> 4 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 4 miesiące.	Grupa badana: donepezyl n=0 Grupa kontrolna: placebo n=0 Grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy n=0	- ocena wpływu leczenia na aktywność receptorów muskarynowych w mózgu.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak danych dotyczących oceny w skali MMSE). Wiek 58-87 lat.
[52] Winstein i wsp. 2007 (abstrakt)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, (brak danych ile ośrodków uczestniczyło), podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N - bd Grupa kontrolna: placebo N - bd Grupa badana + kontrolna N=10	<u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	Grupa badana: donepezyl n - bd Grupa kontrolna: placebo n - bd	- ocena wpływu leczenia na pamięć deklaratywną i niedeklaratywną.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak danych dotyczących oceny w skali MMSE). Wiek - bd.
[53] Rogers i wsp. 1996	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres</u>	Grupa badana: donepezyl n - bd Grupa kontrolna:	- ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>),	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	<i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (1, 3 lub 5 mg/dobę) N - bd Grupa kontrolna: placebo N - bd Grupa badana + kontrolna N=161	<u>obserwacji:</u> 14 tygodni. 2 tygodnie fazy wypłukania.	placebo n - bd Grupa badana + kontrolna n=141	- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>). Profil bezpieczeństwa.	(brak danych dotyczących oceny w skali MMSE). Wiek - 55-85 lat.	
[54] Peng i wsp. 2005 (abstrakt) [55] Peng i wsp. 2002 (abstrakt)	RCT, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: donepezyl (5 mg/dobę) N - bd Grupa kontrolna: placebo N - bd Grupa badana + kontrolna N=188	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.	Grupa badana: donepezyl n - bd Grupa kontrolna: placebo n - bd	- ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating</i>), - ocena w skali ADL (ang. <i>Activities of Daily Life</i>), - ocena parametrów biochemicznych, badanie EKG i RTG. Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-24 punktów w skali MMSE (brak danych dotyczących oceny w skali MMSE). Wiek - bd.	

14.5.1.3. Rywastygmina vs placebo

Tabela 98. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania rywastygminy z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Komentarz
[58] Karaman i wsp. 2005	RCT, brak zamaskowania, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanie ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (12 mg/dobę) N=24 Grupa kontrolna: placebo N=20	52 tygodnie	Grupa badana: rywastygmina n=3 Grupa kontrolna: placebo n=0	Ocena w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), DAD (ang. <i>Disability Assessment for Dementia scale</i>), ADCD/ADL (ang. <i>AD Cooperative Study/Activities of Daily Living Inventory</i>), PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>), GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>), CIBIC-plus (ang. <i>Clinician's Interview</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanie ciężkim nasileniu: 14 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 11,40±0,20 w grupie badanej (rywastygmina) i 13,20±0,21 w grupie kontrolnej (placebo)) i 30 punktów w skali ADAS-cog. Wiek: ≥60 lat. Stosowanie leków cholinomimetycznych w okresie 60 dni przed włączeniem do badania - kryterium wykluczające.	Badania [58], [59] są badaniami RCT, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtypu IIA, typu <i>superiority</i> . Badanie [58] jest podwójnie zamaskowane, a badanie [59] - pojedynczo zamaskowane. W obu badaniach [58], [59] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (średnia 9,0 - 13,2 punktów w skali MMSE), którzy nie stosowali dodatkowego leczenia inhibitorami ChE lub lekami cholinomimetycznymi. W badaniu [58] stosowano rywastygminę w dawce 12 mg/dobę,

					<p><i>Based Impression of Change plus Caregiver Input).</i> Profil bezpieczeństwa.</p>		<p>a w badaniu [59] w dawce 3 mg/dobę w grupie badanej lub placebo w grupie kontrolnej.</p> <p>Badanie [58] trwało 52 tygodnie, a badanie [59] trwało 2 tygodnie.</p> <p>W obu badaniach analizowano odmienne punkty końcowe: w badaniu [58] oceniano wyniki w skalach: ADAS-cog, MMSE, DAD, ADCD/ADL, PDS, GDS, CIBIC-Plus i profil bezpieczeństwa, a w badaniu [59] – w skalach: NOSGER i NPI.</p> <p>Podsumowując, nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [58], [59], ze względu na różnice w: dawce rywastygminy, czasie trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktach końcowych.</p>
[59] Mahlberg i wsp. 2007	RCT, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> , badanie pilotowe	Choroba Alzheimerera. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (3 mg/dobę) N=10 Grupa kontrolna: placebo N=10	2 tygodnie	Grupa badana: rywastygmina n=1 Grupa kontrolna: placebo n=0	Ocena redukcji aktywności motorycznej i pobudzenia z zastosowaniem skali: NOSGER (ang. <i>Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients</i>), NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>).	Choroba Alzheimerera: średnia±SD: 9,0±7,1 w grupie badanej (rywastygmina) i 13,2±5,8 w grupie kontrolnej (placebo) punktów w skali MMSE i średnia±SD: 5,4±0,5 w grupie kontrolnej i 5,5±0,9 w grupie badanej punktów w skali FAST. Wiek: 80,4 lat (średnia, SD: 9,1 lat). Pacjenci pobudzeni. Stosowanie inhibitorów AChE w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania – kryterium wykluczające.	
[60] Mowla i wsp. 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (6-12 mg/dobę) N=41 Grupa kontrolna: placebo N=41 Grupa kontrolna: rywastygmina (6-12 mg/dobę) + fluoksetyna (20 mg/dobę) N=40	12 tygodni	Grupa badana: rywastygmina n=7 Grupa kontrolna: placebo n=8 Grupa kontrolna: rywastygmina + fluoksetyna n=9	Ocena w skali: MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), WMS-III (ang. <i>Wechsler Memory Scale – 3rd Edition</i>), ADL (ang. <i>Activities of Daily Living</i>), CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>), HAM (ang. <i>Hamilton Depression Scale-17</i>).	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-24 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 16,3±4,1 w grupie badanej (rywastygmina) i 16,5±3,7 w grupie kontrolnej (placebo)), 3-5 punktów w skali BCRS, ≤4 w skali Hachinski, Wiek: 55-85 lat.	Badania [70] i [72] wykluczone na wstępie, ponieważ wyniki przedstawiono jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego/ abstraktu, a badanie [71], ponieważ dotyczyło populacji pacjentów z chorobą Alzheimerera, demencją i klinicznie istotnym pobudzeniem. Badania [56], [57], [60], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]-[68], [69] są badaniami RCT, podwójnie zamaskowanymi, w układzie równoległym, podtypu IIA, typu <i>superiority</i> .
[56] Winblad i wsp. 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloosrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (3-12 mg/dobę) N=297 Grupa kontrolna: placebo N=302 Grupa kontrolna: rywastygmina w plastrach (9,5 lub 17,4 mg/dobę) N=293 i N=303	24 tygodnie	Grupa badana: rywastygmina n=63 Grupa kontrolna: placebo n=36 Grupa kontrolna: rywastygmina w plastrach n=64 i n=62	Ocena w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>), ADCS-CGIC (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change</i>), ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living</i>), NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), TPCT	Choroba Alzheimerera o umiarkowanym nasileniu: 10-20 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 16,4±3,1 w grupie badanej (rywastygmina w kapsułkach) i 16,4±3,0 w grupie kontrolnej (placebo)), 16,6±3,1 i 16,6±2,9 w grupie kontrolnej (rywastygmina w plastrach)), Wiek: 50-85 lat. Stosowanie inhibitorów ChE lub leków antycholinergicznyc w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania – kryterium wykluczające.	Badania [56], [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66] są wieloosrodkowe, a badania [60], [67]-[68], [69] są jednoosrodkowe. We wszystkich badaniach [56], [57], [60], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]-[68], [69] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (10-29 punktów w skali MMSE), w wieku ≥45 lat. W badaniach [56], [57], [61]-[62], [63]-[64], [69] pacjenci nie stosowali inhibitorów ChE, leków wpływających na układ cholinergiczny, w badaniach [60], [65], [66], [67]-[68] – brak takich danych.

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



					(ang. <i>Ten Point Clock-drawing Test</i>), TMT-PA (ang. <i>Trail Making Test – Part A</i>). Profil bezpieczeństwa.		W badaniach [65], [67]-[68] rywastygminę stosowano w dawce 12 mg/dobę, w badaniu [66] w dawce 4 mg/dobę lub 6 mg/dobę, w badaniu [69] w dawce 3, 6, lub 9 mg/dobę. W badaniu [57] rywastygminę stosowano w zakresie dawek 2-12 mg/dobę, w badaniu [56] w zakresie 3-12 mg/dobę, w badaniu [60] w zakresie 6-12 mg/dobę, a w badaniach [61]-[62] i [63]-[64] w zakresie 1-4 mg/dobę i 6-12 mg/dobę. We wszystkich badaniach w grupie kontrolnej podawano placebo. Badania [57], [61]-[62], [63]-[64], [69] trwały 26 tygodni, badanie [56] trwało 24 tygodnie, badanie [65] trwało 18 tygodni, badanie [66] trwało 13 tygodni, badanie [60] trwało 12 tygodni, badanie [67]-[68] trwało 9 tygodni. W badaniach analizowano wyniki dotyczące zdolności poznawczych i ogólnego stanu pacjentów z zastosowaniem skal: - MMSE [56], [57], [60], [61]-[62], [63]-[64], [66], - ADL [60], [61]-[62], - CGI [60], [66], - ADAS-cog [56], [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], - CIBIC-Plus [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], - PDS [57], [61]-[62], [63]-[64], - GDS [57], [61]-[62], [63]-[64], - NOSGER [65], [66], - WMS-III, HAM [60], - TPCT, TMT-PA, ADCS-CGIC, ADCS-ADL, NPI [56], - test pamięci logicznej Wechsler'a, test zapamiętywania ciągu liczb, test płynności słownej [65], - FOME, DSS, BVR, TM [66], - odpowiedź na leczenie oceniana w skali CIBIC-Plus, zmiany metabolizmu mózgu [69], oraz profil bezpieczeństwa [56], [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]-[68].
[57] Feldman i wsp. 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (2-12 mg/dobę, w 2 dawkach) N=229 Grupa badana: rywastygmina (2-12 mg/dobę, w 3 dawkach) N=227 Grupa kontrolna: placebo N=222	26 tygodni	Grupa badana: rywastygmina (w 2 dawkach) n=54 Grupa badana: rywastygmina (w 3 dawkach) n=38 Grupa kontrolna: placebo n=33	Ocena w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>), PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 18,8±4,6 i 18,3±4,5 w grupie badanej (rywastygmina) i 18,7±4,6 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek ≥50 lat. Stosowanie leków cholinergicznym – kryterium wykluczające.	
[61] Corey-Bloom i wsp. 1998, [62] Kumar i wsp. 2000	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanie-ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (1-4 mg/dobę) N=233 Grupa badana: rywastygmina (6-12 mg/dobę) N=231 Grupa kontrolna: placebo N=235	26 tygodni	Grupa badana: rywastygmina (1-4 mg/dobę) n=34 Grupa badana: rywastygmina (6-12 mg/dobę) n=79 Grupa kontrolna: placebo n=31	Ocena w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>), ADL (ang. <i>Activities of Daily Living</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanie-ciężkim nasileniu: 10-26 punktów w skali MMSE (średnia: 19,5-19,6 w grupach badanych i 20 w grupie kontrolnej). Wiek 45-89 lat. Stosowanie leków antycholinergicznym – kryterium wykluczające.	
[63] Rosler i wsp. 1999, [64] Rosler i wsp. 1997 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanie-ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (1-4 mg/dobę) N=243 Grupa badana: rywastygmina (6-12 mg/dobę) N=243 Grupa kontrolna: placebo N=239	26 tygodni	Grupa badana: rywastygmina (1-4 mg/dobę) n=34 Grupa badana: rywastygmina (6-12 mg/dobę) n=79 Grupa kontrolna: placebo n=31	Ocena w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>).	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanie-ciężkim nasileniu: 10-29 punktów w skali MMSE (średnia, zakres: 19,9 (10-29) dla obu grup). Wiek ≥50 lat. Stosowanie leków antycholinergicznym – kryterium wykluczające.	

[65] Forette i wsp. 1999	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, faza II, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (12 mg/dobę, w 2 dawkach) N=45 Grupa badana: rywastygmina (12 mg/dobę, w 3 dawkach) N=45 Grupa kontrolna: placebo N=24	18 tygodni	Grupa badana: rywastygmina (w 2 dawkach) n=16 Grupa badana: rywastygmina (w 3 dawkach) n=11 Grupa kontrolna: placebo n=2	Profil bezpieczeństwa. Ocena funkcji poznawczych w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>), test pamięci logicznej Wechsler'a, test zapamiętywania ciągu liczb, test płynności słownej i ocena stanu klinicznego w skali; CIBIC-plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input</i>), NOSGER (ang. <i>Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 12-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 19,8±4,2 i 19,4±3,4 w grupie badanej (rywastygmina) i 19,2±3,8 w grupie kontrolnej (placebo)). Wiek: 71,2 lat (średnia, SD: 7,5 lat).	Podsumowując, meta-analiza możliwa była jedynie w przypadku wyników badań [61]-[62] i [63]-[64] oraz [56] i [57] ze względu na podobieństwa w: metodycy, charakterystyce populacji, zastosowanych dawkach rywastygminy, okresie trwania leczenia i obserwacji oraz w analizowanych punktach końcowych. W przypadku pozostałych badań [60], [65], [66], [67]-[68], [69] nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników ze względu na istotne różnice, zwłaszcza w zastosowanej dawce lub w zakresie dawek rywastygminy oraz w czasie trwania leczenia i obserwacji.
[66] Agid i wsp. 1998	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (4 mg/dobę) N=136 Grupa badana: rywastygmina (6 mg/dobę) N=133 Grupa kontrolna: placebo N=133	13 tygodni	Grupa badana: rywastygmina (4 mg/dobę) n=17 Grupa badana: rywastygmina (6 mg/dobę) n=20 Grupa kontrolna: placebo n=8	Ocena w skali: CGIC (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), FOME (ang. <i>Full Object-Memory Evaluation</i>), DSS (ang. <i>Digit Symbol Substitution Test</i>), BVR (ang. <i>Benton Visual Retention Test</i>), TM (ang. <i>Trail Making test</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), NOSGER (ang. <i>Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak wartości średnich dotyczących nasilenia). Wiek: 50-90 lat (zakres).	
[67] Sramek i wsp. 1996, [68] Cutler i wsp. 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, faza II, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimerera. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (12 mg/dobę, w 2 dawkach) N=20 Grupa badana: rywastygmina (12 mg/dobę, w 3 dawkach) N=20 Grupa kontrolna: placebo N=10	9 tygodni	Grupa badana: rywastygmina n=3 Grupa kontrolna: placebo n=2	Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimerera: 10-26 punktów w skali MMSE (brak wartości średnich). Wiek: średnia 68 lat (zakres: 45-90).	
[69] Potkin i wsp. 2001	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie	Choroba Alzheimerera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	26 tygodni	Grupa badana: rywastygmina n=0 Grupa kontrolna:	Odpowiedź na leczenie oceniana w oparciu o skalę CIBIC-Plus,	Choroba Alzheimerera: 10-26 punktów w skali MMSE (brak wartości średnich).	

	równoległym, wieloośrodkowe (dane pochodzą z 1 ośrodka), podtyp IIA, faza II, typu <i>superiority</i>	<i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (3, 6, lub 9 mg/dobę) N=20 Grupa kontrolna: placebo N=7		placebo n=0	Zmiany metabolizmu mózgu.	Wiek: 45-89 lat. Stosowanie leków antycholinergicznych lub suplementów zawierających prekursor acetylocholino – kryterium wykluczające.
[70] Tai i wsp. 2000 (abstrakt)	RCT, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani</i> (brak liczebności grup): Grupa badana: rywastygmina (3 mg/dobę) Grupa kontrolna: placebo	26 tygodni	Brak danych	Ocena w skali: MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>), NPT (ang. <i>Neuropsychological Tests</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.
[71] Ballard i wsp. 2005	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera, demencja, klinicznie istotne pobudzenie. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (≥ 9 mg/dobę) N=31 Grupa kontrolna: placebo N=31 Grupa kontrolna: kwetapina (100 mg/dobę) N=31	26 tygodni	Grupa badana: rywastygmina n=10 Grupa kontrolna: placebo n=0 Grupa kontrolna: kwetapina n=3	Ocena pobudzenia, ocena zdolności poznawczych w skali: SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera, demencja, klinicznie istotne pobudzenie. Wiek >60 lat. Klinicznie istotne pobudzenie przez ≥ 6 tygodni: >39 punktów w skali CMAI i ≥ 4 punkty w skali NPI. Stosowanie inhibitorów ChE przez 4 tygodnie przed włączeniem do badania.
[72] Xie i wsp. 2005 (abstrakt)	RCT, brak zamaskowania, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: rywastygmina (6 mg/dobę) N=12 Grupa kontrolna: placebo N=11 Dodatkowo pacjenci przyjmowali piracetam.	12 tygodni	Grupa badana: rywastygmina n=0 Grupa kontrolna: placebo n=0	Ocena funkcji poznawczych i zachowania, MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), <i>Blesses-Roth scale</i> . Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera (brak danych o nasileniu).

14.5.1.4. Memantyna vs placebo – terapia skojarzona

Tabela 99. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Komentarz
[74] Tariot i wsp. 2004, [75] Van Dyck i wsp. 2006, [76] Cummings i wsp. 2006, [77] Schmitt i wsp. 2006, [78] Feldman i wsp. 2006, [79] Wirth i wsp. 2012 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) + donepezyl N=203 Grupa kontrolna: placebo + donepezyl N=201	24 tygodnie	Grupa badana: memantyna + donepezyl n=30 Grupa kontrolna: placebo + donepezyl n=51	Ocena w skali: SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), ADCS-ADL ₁₉ (ang. <i>19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), BGP (ang. <i>Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</i>), FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging</i>), odpowiedź na leczenie. Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: 5-14 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 9,9±3,13 w grupie badanej i 10,2±2,98 w grupie kontrolnej). Wiek ≥50 lat. Stosowanie donepezylu przez ≥6 miesięcy, w stałej dawce przez ≥3 miesiące.	Wszystkie badania [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] były RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> . Badania [74]-[79], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] były wieloośrodkowe, a badania [80]-[81], [82] – jednoośrodkowe. W badaniach [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [87], [92]-[95] wszyscy pacjenci stosowali terapię skojarzoną, a w badaniach [85]-[86], [88]-[89], [90]-[91] jedynie część pacjentów stosowała terapię skojarzoną.
[80] Ashford i wsp. 2011, [81] NCT00255086	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> , badanie pilotowe	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) + donepezyl N=7 Grupa kontrolna: placebo + donepezyl N=6	54 tygodnie	Grupa badana: memantyna + donepezyl n=3 Grupa kontrolna: placebo + donepezyl n=0	Ocena atrofii mózgu z zastosowaniem metody spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS). Ocena zdolności poznawczych w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>).	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 7-28 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 19,9±4,8 w grupie badanej i 21,8±3,1 w grupie kontrolnej). Wiek ≥50 lat. Stosowanie donepezylu.	W badaniach [74]-[79], [80]-[81] stosowano memantynę w skojarzeniu z donepezylem, a w pozostałych badaniach [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95] stosowano memantynę w skojarzeniu z różnymi inhibitorami ChE (donepezylem, rywastygminą lub galantaminą).
[87] Porsteinsson i wsp. 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) + inhibitor ChE N=217 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=216	24 tygodnie	Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=23 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=25	Ocena w skali: ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>), NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), MMSE (ang.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 10-22 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 16,7±3,67 w grupie badanej i 17,0±3,64 w grupie kontrolnej). Wiek ≥50 lat. Stosowanie inhibitorów ChE (donepezylu, rywastygminy, galantaminy) przez ≥6 miesięcy, w stałej dawce przez ≥3 miesiące.	Badania [74]-[79], [82], [83]-[84], [87], trwały 24 tygodnie, badania [80]-[81], [88]-[89] trwały 52-54 tygodnie, badania [85]-[86], [90]-[91] trwały 12 tygodni, badanie [92]-[95] trwały 48 miesięcy. W badaniach [74]-[79], [82],

					<i>Mini-Mental State Examination</i>), RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia Scale</i>) Profil bezpieczeństwa.		[83]-[84], [85]-[86] uczestniczyli pacjenci z ciężką lub umiarkowanie-ciężką chorobą Alzheimera, a w badaniach [87], [80]-[81], [88]-[89], [90]-[91] uczestniczyli pacjenci z łagodną lub umiarkowaną Alzheimera. W badaniach [83]-[84], [85]-[86] uwzględniono subpopulacje pacjentów z pobudzeniem wymagającym leczenia. W badaniach analizowano następujące punkty końcowe: - ocena w skali SIB [74]-[79], [83]-[84], [85]-[86], - ocena w skali ADCS-ADL ₁₉ [74]-[79], [83]-[84], - ocena w skali CIBIC-Plus [74]-[79], [87], [83]-[84], - ocena w skali NPI [74]-[79], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [92]-[95], - ocena w skali ADAS-cog [87], [80]-[81], [92]-[95], - ocena w skali MMSE [82] [87], [88]-[89], [92]-[95] lub SMMSE [85]-[86], - ocena w skali CMAI [83]-[84], [85]-[86], - ocena w skali CGI-C [90]-[91], [85]-[86], - zmiany w mózgu [80]-[81], [88]-[89], - ocena w skali BGP, FAST, odpowiedź na leczenie [74]-[79], - ocena w skali ADCS-ADL ₂₃ [87], [92]-[95], - ocena w skali RUD [87], - ocena w skali CAS [92]-[95], - ocena aktywności mózgu DMN [82], - ocena w skali FLCI, ASHA FACS, OPT, CPBQ [90]-[91], - ocena w skali COWAT, CFT, SIT, OT [88]-[89], - profil bezpieczeństwa [74]-[79], [83]-[84], [85]-[86], [87], [90]-[91]. Podsumowując, nie było możliwości przeprowadzenia
[92] Dysken i wsp. 2014, [93] Dysken i wsp. 2014, [94] Dysken i wsp. 2008, [95] NCT00235716	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) + inhibitor ChE N=155 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=152	48 miesięcy (ocena co 6 miesięcy, średnia: 2,27 lat)	Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=67 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=62	Ocena w skali: ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>), ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>), NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), CAS (ang. <i>Caregiver Activity Survey</i>), DS (ang. <i>Dependence Scale</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 12-26 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 20,8±3,8 w grupie badanej i 20,8±3,8 w grupie kontrolnej). Wiek 53-96 lat (zakres, 78,8-79,4 lat średnia). Stosowanie inhibitorów ChE (donepezylu, rywastygminy, galantaminy) w stałej dawce przez ≥4 tygodnie.	
[83] Hermann i wsp. 2013, [84] NCT00857649	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, faza III, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) + inhibitor ChE N=182 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=187	24 tygodnie	Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=31 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=32	Ocena w skali: NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>), CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), ADCS-ADL ₁₉ (ang. <i>19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>), CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: ≥8 - ≤18 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 11,9±3,1 w grupie badanej i 11,8±2,9 w grupie kontrolnej). Wiek ≥50 lat. Stosowanie donepezylu, rywastygminy lub galantaminy przez ≥6 miesięcy, w stałej dawce przez ≥3 miesiące, ≥18 punktów w skali NPI oceniającej objawy neuropsychiatryczne i ≥1 punkt w skali NPI oceniającej pobudzenie/agresję.	
[82] Lorenzi i wsp. 2011	RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> .	Choroba Alzheimera umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) + inhibitor ChE N=8 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE N=7	6 miesięcy	Grupa badana: memantyna + inhibitor ChE n=0 Grupa kontrolna: placebo + inhibitor ChE n=0	Ocena zdolności poznawczych. Ocena stanu umysłowego w skali: MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>). Ocena sieci standardowej aktywności mózgu DMN (ang. <i>Default Mode Network</i>).	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (średnia±SD): 15,57±4,9 w grupie badanej i 13,12±3,5 w grupie kontrolnej. Wiek 77±8 lat (średnia±SD). Stosowanie inhibitorów ChE przez ≥6 miesięcy.	
[88] Wilkinson i wsp. 2012, [89] NCT00862940	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe,	Choroba Alzheimera o umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=134	52 tygodnie	Grupa badana: memantyna n=30 Grupa kontrolna: placebo n=30	Ocena atrofii mózgu z zastosowaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI).	Choroba Alzheimera o umiarkowanym nasileniu: ≥12-≤20 punktów w skali MMSE (brak wartości średnich). Wiek ≥50 lat. Dopuszczalne stosowanie inhibitorów	

	podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Grupa kontrolna: placebo N=144			Ocena zdolności poznawczych w skali: COWAT (ang. <i>Controlled Oral Word Association Test</i>), CFT (<i>Category Fluency Test</i>), SIT (<i>Stroop Interference Test</i>), OT (ang. <i>Orientation Test</i>), MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) i behawioralnych w skali: NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>). Profil bezpieczeństwa.	ChE (96/133 (72,2%) w grupie badanej i 102/142 (71,8%) w grupie kontrolnej).	meta-analizy wyników badań [74]-[79], [80]-[81], [82], [83]-[84], [85]-[86], [87], [88]-[89], [90]-[91], [92]-[95], ze względu na różnice w leczeniu (terapia skojarzona u wszystkich pacjentów lub jedynie u części, leczenie memantyną w skojarzeniu z donepezylem lub różnymi inhibitorami ChE), nasileniu choroby Alzheimera, czasie trwania leczenia i obserwacji oraz w analizowanych punktach końcowych.
[90] Saxton i wsp. 2012, [91] NCT00469456	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, fazy IV, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=136 Grupa kontrolna: placebo N=129	12 tygodni	Grupa badana: memantyna n=5 Grupa kontrolna: placebo n=9	Ocena zdolności komunikacji w skali: FLCI (ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>), ASHA FACS (ang. <i>Functional Assessment of Communication Skills for Adults</i>), CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>), OPT (ang. <i>Oral Production Test</i>), CPBQ (ang. <i>Caregiver Perceived Burden Questionnaire</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera umiarkowanym nasileniu: 10-19 punktów w skali MMSE (średnia±SD: 16,0±2,5 w grupie kontrolnej i 15,7±2,7 w grupie badanej). Wiek ≥50 lat. Dopuszczalne stosowanie inhibitorów ChE (72/135 (53,3%) w grupie badanej i 68/129 (52,7%) w grupie kontrolnej) w stałej dawce przez 3 miesiące przed włączeniem do badania.	
[85] Fox i wsp. 2012, [86] NCT00371059	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, fazy IV, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Zrandomizowani:</i> Grupa badana: memantyna (20 mg/dobę) N=74 Grupa kontrolna: placebo N=79	12 tygodni	Grupa badana: memantyna n=25 Grupa kontrolna: placebo n=21	Ocena redukcji nasilenia pobudzenia mierzonego w skali CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>) ≥45 punktów. Ocena w skali: NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>), CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression Change</i>), SMMSE (ang. <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>), SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>). Profil bezpieczeństwa.	Choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu: ≤19 punktów w skali SMMSE (średnia±SD: 7,3±6,2 w grupie badanej i 7,3±6,4 w grupie kontrolnej), a w skali Hachinski ≤4. W wywiadzie ≥2 tygodnie klinicznie istotnego pobudzenia (wymagającego leczenia) ocenianego w skali CMAI ≥45 punktów. Wiek ≥45 lat. Stosowanie memantyny w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, stosowanie inhibitorów ChE krócej niż 3 miesiące – kryteria wykluczające. Stosowanie inhibitorów ChE (18/77 (23,4%) w grupie kontrolnej i 14/72 (19,4%) w grupie badanej).	

14.5.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

14.5.2.1. Memantyna vs donepezyl porównywane poprzez wspólny komparator placebo

Tabela 100. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z donepezylem w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Komentarz
Memantyna vs placebo [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] vs donepezyl vs placebo [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31]	<u>Podobieństwa dotyczyły metodyki badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo), wielośrodkowe, z wyjątkiem badania [8]-[9] – jednośrodkowe.	<u>Podobieństwa dotyczyły populacji:</u> choroba Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu we wszystkich badaniach [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] vs [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], z wyjątkiem badania [23]-[28] - pacjenci byli istotnie klinicznie pobudzeni. <u>Podobieństwa dotyczyły dawki memantyny:</u> 20 mg/dobę we wszystkich badaniach [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10]. <u>oraz dawki donepezylu:</u> 10 mg/dobę we wszystkich badaniach [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], dodatkowo w badaniu [19] donepezyl stosowano w dawce 5 mg/dobę.	<u>Podobieństwa dotyczyły czasu trwania leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie w badaniach [8]-[9], [10] vs [19], [20], [21]-[22], [23]-[28]. <u>Różnice dotyczyły czasu trwania leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodnie w badaniu [1]-[5], 28 tygodni w badaniu [6]-[7], 12 tygodni w badaniu [23]-[28], 2 tygodnie w badaniu [59].	W trakcie wszystkich badań utracono niewielką liczbę pacjentów.	<u>Podobieństwa dotyczyły punktów końcowych:</u> ocena w skali SMMSE w badaniach [1]-[5] vs [23]-[28], [29]-[31] lub MMSE w badaniach [6]-[7], [8]-[9] vs [21]-[22], ocena w skali NPI w badaniach [1]-[5], [8]-[9], [10] vs [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], ocena w skali CIBIC-Plus w badaniach [6]-[7], [10] vs [19], [20], [23]-[28], ocena w skali ADCS-ADL ₁₉ w badaniach [6]-[7], [10] vs [19], [20], [21]-[22], ocena w skali SIB w badaniach [6]-[7], [8]-[9], [10] vs [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31], w badaniach [1]-[5], [6]-[7], [10] vs [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31] analizowano profil bezpieczeństwa. <u>Różnice dotyczyły punktów końcowych:</u>	<u>Podobieństwa dotyczyły nasilenia choroby Alzheimera:</u> uwzględniono pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby: w badaniu [1]-[5] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 5-13 punktów w skali sMMSE, średnia±SD: 9,2±2,5 w grupie badanej (memantyna + placebo) i 9,1±2,4 w grupie kontrolnej (placebo + placebo), w badaniu [6]-[7] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 3-14 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 7,8±3,76 w grupie badanej (memantyna) i 8,1±3,60 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [10] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 5-14 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 10,0±2,8 w grupie badanej (memantyna) i 10,3±3,1 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [8]-[9] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 4-20 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 14,1±4,6 w grupie badanej (memantyna) i 10,1±6,1 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [19] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 1-12 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 7,9±3,3 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę) i 7,4±3,4 w grupie badanej (donepezyl 10 mg/dobę), 8,0±3,3 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [20] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 1-12 punktów w skali	Podsumowując, porównanie pośrednie potencjalnie jest możliwe między badaniami [10] i [23]-[28] ze względu na podobieństwa w metodyce, populacji, czasie trwania leczenia i obserwacji, analizowanych punktach końcowych oraz w nasileniu choroby. Jednak, ze względu na sposób przedstawienia wyników w publikacji (na wykresach) [23]-[28] niemożliwe było dokładne odczytanie wyników uzyskanych w badaniu. Ostatecznie odstąpiono od próby przeprowadzenia porównania pośredniego między badaniami [10] i [23]-[28]. Pozostałe badania wykazują znaczące różnice w czasie trwania leczenia i obserwacji, analizowanych punktach końcowych, charakterystyce populacji oraz w nasileniu choroby, uniemożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

					<p>w badaniu [1]-[5] ocen dokonywano w oparciu o skalę: BADLS, DEMQOL-Proxy, GHQ-12,</p> <p>w badaniu [6]-[7] ocen dokonywano w oparciu o skalę RUD, GDS, FAST,</p> <p>w badaniu [8]-[9] ocenę dokonywano w skali ADAS-cog,</p> <p>w badaniu [10] ocen dokonywano w oparciu o skalę BGP,</p> <p>których nie uwzględniono w badaniach [19], [20], [21]-[22], [23]-[28], [29]-[31]</p> <p>z zastosowaniem donepezylu.</p>	<p>MMSE, średnia±SD: 7,5±3,25 w grupie badanej (donepezyl) i 7,4±3,57 w grupie kontrolnej (placebo),</p> <p>w badaniu [21]-[22] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 1-10 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 6,0±3,0 w grupie badanej (donepezyl) i 6,2±3,0 w grupie kontrolnej (placebo),</p> <p>w badaniu [23]-[28] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 5-17 punktów w skali sMMSE, średnia±SE: 11,72±0,35 w grupie badanej (donepezyl) i 11,97±0,34 w grupie kontrolnej (placebo),</p> <p>w badaniu [29]-[31] pacjenci z nasileniem choroby w skali MMSE, średnia±SD: 8,1±6,8 w grupie badanej (donepezyl) i 8,1±5,9 w grupie kontrolnej (placebo).</p>	
<p>Memantyna vs placebo [11]-[12], [13]-[14], [15]</p> <p>vs</p> <p>rywastygmina vs placebo [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48],[49], [50]</p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły metodyki badań:</u> RCT, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo), podwójnie zamaskowane z wyjątkiem badania [47] – pojedynczo zamaskowane i w układzie równoległym z wyjątkiem badania [43] – w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe z wyjątkiem badań [15] vs [44], [47], [48] - jednośrodkowe (brak danych w badaniu [35]).</p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły populacji:</u> choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu we wszystkich badaniach [11]-[12], [13]-[14], [15]</p> <p>vs [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48],[49], [50] z wyjątkiem badań [32] i [48] uwzględniających również pacjentów z ciężkim nasileniem choroby (brak danych w badaniach [49], [50]).</p> <p><u>Podobieństwa dotyczyły dawki memantyny:</u></p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły czasu trwania leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18], [32], [35], [42], [44], [44], 52 tygodnie w badaniu [15] vs [39]-[40] - 52 tygodnie, [33] - 54 tygodnie, [45]-[46] - 1 rok.</p> <p><u>Różnice dotyczyły czasu trwania leczenia i obserwacji:</u> 48 tygodni w badaniu [36]-[37], 12 tygodni w badaniach [34], [38], [41], [43], [47], [48], [50],</p>	<p>W trakcie wszystkich badań utracono niewielką liczbę pacjentów.</p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły punktów końcowych:</u> ocena w skali ADAS-cog w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [34], [38], [42], [43], [44], [45]-[46], [48], [49],</p> <p>ocena w skali CIBIC-Plus w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [38], [42],</p> <p>ocena w skali NPI w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [34], [36]-[37], [39]-[40], [41], [44], [50],</p> <p>ocena zmiany w objętości hipokampa, w stężeniu NAA i MI w badaniu [15] vs [17],</p> <p>profil bezpieczeństwa [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18], [32], [33], [34], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [47], [48], [49], [50].</p> <p><u>Różnice dotyczyły punktów</u></p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły nasilenia choroby Alzheimera:</u> uwzględniono pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem choroby: w badaniu [11]-[12] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-22 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 17,4±3,7 w grupie badanej (memantyna) i 17,2±3,4 w grupie kontrolnej (placebo),</p> <p>w badaniu [13]-[14] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 11-23 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 18,6±3,3 w grupie badanej (memantyna) i 18,9±3,2 w grupie kontrolnej (placebo),</p> <p>w badaniu [15] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 14-22 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 18,7±3,12 w grupie badanej (memantyna) i 19,3±2,72 w grupie kontrolnej (placebo),</p> <p>w badaniu [32] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 5-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 14,4±5,4 w grupie badanej (donepezyl), 14,4±5,8 w grupie kontrolnej (placebo),</p> <p>w badaniu [18] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 17,8±3,9 w grupie badanej (donepezyl), 16,6±3,9 w grupie</p>	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice w analizowanych punktach końcowych w badaniach [15] vs [33], [39]-[40], [45]-[46] Przeprowadzenie porównania pośredniego było niemożliwe. Ze względu na okres leczenia i obserwacji najbardziej homogenne były badania [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18], [32], [35], [42], [44]. Jednak, w badaniu [32] uwzględniono również pacjentów z ciężkim nasileniem choroby, natomiast, w badaniach [42] i [44] przeważali pacjenci z łagodnym nasileniem choroby, w badaniu [35] analizowano odmienne punkty końcowe, z powyższych względów badania te wykluczono z porównania pośredniego. Podsumowując, porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone między</p>

		<p>20 mg/dobę we wszystkich badaniach [11]-[12], [13]-[14], [15].</p> <p><u>Różnice dotyczyły dawki donepezylu:</u> W badaniach [17], [32], [33], [34], [39]-[40], [41], [44], [45]-[46], [47], [48], [49], [50] donepezyl stosowano w grupie badanej w dawce 10 mg/dobę, w badaniach [18], [35], [43] donepezyl stosowano w grupie badanej w dawce 5 mg/dobę, w badaniach [16], [36]-[37], [38], [42] donepezyl stosowano w grupie badanej w dawce 5 lub 10 mg/dobę.</p>	<p>2 miesiące w badaniu [49]. W badaniach [34], [36]-[37], [41], [43] występowała faza wstępna.</p>		<p><u>końcowych:</u> w badaniach [11]-[12], [13]-[14] dokonywano oceny w skali ADCS-ADL₂₃, w badaniu [15] oceniano zmiany w objętości mózgu, zmiany w stężeniu choliny i zmiany w tempie metabolizmu glukozy w mózgu, których nie uwzględniono w badaniach [16], [17], [18], [32], [33], [34], [35], [36]-[37], [38], [39]-[40], [41], [42], [43], [44], [45]-[46], [47], [48],[49], [50] z zastosowaniem donepezylu.</p>	<p>kontrolnej (placebo), w badaniu [33] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 12-20 punktów w skali MMSE, średnia±SE: 17,1±0,2 w grupie badanej (donepezyl), 17,1±0,2 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [34] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia: 18,8±4,8 w grupie badanej (donepezyl), 18,5±4,8 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [35] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 13-25 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 18,80±3,63 w grupie badanej (donepezyl), 18,55±3,47 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [36]-[37] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, mediana (zakres): 19 (10-27) w grupie badanej (donepezyl), 19 (10-26) w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [17] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 19,5±4,8 w grupie badanej (donepezyl), 19,0±4,6 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [38] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SE: 19,39±0,39 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 19,35±0,40 w grupie badanej (donepezyl 10 mg/dobę), 19,80±0,35 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [16] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SE: 19,0±0,4 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 18,9±0,4 w grupie badanej (donepezyl 10 mg/dobę), 19,2±0,4 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [39]-[40] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 19,37±4,37 w grupie badanej (donepezyl), 19,26±4,54 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [41] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-27 punktów w skali MMSE, średnia±SE: 21,1±0,9 w grupie badanej (donepezyl), 20,8±0,6 w grupie kontrolnej (placebo),</p>	<p>badaniami [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18] ze względu na duże podobieństwo metodyki, charakterystykę populacji, czas trwania leczenia i obserwacji, analizowane punkty końcowe.</p>
--	--	--	--	--	---	--	---

						<p>w badaniu [42] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SE: 20±0,3 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 20±0,2 w grupie badanej (donepezyl 10 mg/dobę), 20±0,3 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [43] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 21,9±4,0 w grupie badanej (donepezyl 5 mg/dobę), 21,6±3,5 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [44] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 20,8±3,7 w grupie badanej (donepezyl), 21,4±4,1 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [45]-[46] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 23,2±4,2 w grupie badanej (donepezyl), 23,1±4,8 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [47] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 21,86±4,45 w grupie badanej (donepezyl), 23,57±2,22 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [48] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 6-27 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 19,0±3,6 w grupie badanej (donepezyl), 17,2±7,8 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniach [49], [50] brak danych poza informacją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

14.5.2.2. Memantyna vs rywastygmina porównywane poprzez wspólny komparator placebo

Tabela 101. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania memantyny z rywastygminą w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Komentarz
Memantyna vs placebo [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10]	Podobieństwa dotyczyły metodyki badań: RCT, w układzie	Podobieństwa dotyczyły populacji: choroba Alzheimera o umiarkowanym lub	Podobieństwa dotyczyły czasu trwania leczenia	W trakcie wszystkich badań utracono niewielką liczbę pacjentów.	Podobieństwa dotyczyły punktów końcowych: w badaniu [1]-[5] ocen dokonywano w oparciu	Podobieństwa dotyczyły nasilenia choroby Alzheimera: uwzględniono pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim	Podsumowując, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego memantyny z rywastygminą

<p>vs rywastygmina vs placebo [58], [59]</p>	<p>równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> <u>Różnice dotyczyły:</u> zamaskowania badanie [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10] – podwójnie zamaskowane, badanie [59] – pojedynczo zamaskowane, badanie [58] – brak zamaskowania, badanie [1]-[5], [6]-[7], [10] – wieloośrodkowe, badania [8]-[9] vs [58], [59] – jednoośrodkowe.</p>	<p>ciężkim nasileniu we wszystkich badaniach [1]- [5], [6]-[7], [8]-[9], [10] vs [58], [59], dawki memantyny – 20 mg/dobę we wszystkich badaniach [1]-[5], [6]-[7], [8]-[9], [10]. <u>Różnice dotyczyły dawki</u> <u>rywastygminy:</u> w badaniu [58] – 12 mg/dobę, w badaniu [59] – 3 mg/dobę.</p>	<p><u>i obserwacji:</u> 52 tygodnie w badaniach [1]-[5], [58]. <u>Różnice</u> <u>dotyczyły czasu</u> <u>trwania</u> <u>leczenia</u> <u>i obserwacji:</u> 28 tygodni w badaniu [6]- [7], 24 tygodnie w badaniach [8]-[9], [10], 2 tygodnie w badaniu [59].</p>	<p>o skalę SMMSE, a w badaniach [6]-[7], [8]- [9] vs [58] o skalę MMSE, w badaniach [1]-[5], [8]- [9], [10] vs [59] ocen dokonywano w oparciu o skalę NPI, w badaniach [6]-[7], [10] vs [58] ocen dokonywano w oparciu o skalę CIBIC-Plus i ADCS-ADL, w badaniach [8]-[9] vs [58] ocen dokonywano w oparciu o skalę ADAS- cog, w badaniach [6]-[7] vs [58] ocen dokonywano w oparciu o skalę GDS, w badaniach [6]-[7], [8]- [9], [10] ocen dokonywano w oparciu o skalę SIB, w badaniach [6]-[7], [10] ocen dokonywano w oparciu o skalę FAS/FAST, w badaniach [1]-[5], [6]- [7], [10] vs [58] analizowano profil bezpieczeństwa. <u>Różnice dotyczyły</u> <u>punktów końcowych:</u> w badaniu [1]-[5] ocen dokonywano w oparciu o skalę: BADLS, DEMQOL-Proxy, GHQ-12, w badaniu [6]-[7] ocen dokonywano w oparciu o skalę RUD, w badaniu [10] ocen dokonywano w oparciu o skalę BGP, których nie uwzględniono w pozostałych badaniach [58], [59].</p>	<p>nasileniem choroby: w badaniu [1]-[5] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 5-13 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 9,2±2,5 w grupie badanej (memantyna + placebo) i 9,1±2,4 w grupie kontrolnej (placebo + placebo), w badaniu [6]-[7] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 3-14 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 7,8±3,76 w grupie badanej (memantyna) i 8,1±3,60 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [10] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 5-14 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 10,0±2,8 w grupie badanej (memantyna) i 10,3±3,1 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [8]-[9] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 4-20 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 14,1±4,6 w grupie badanej (memantyna) i 10,1±6,1 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [58] pacjenci z nasileniem choroby 14 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 11,40±0,20 w grupie badanej (rywastygmina) i 13,20±0,21 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [59] pacjenci z nasileniem choroby w skali MMSE, średnia±SD: 9,0±7,1 w grupie badanej (rywastygmina) i 13,2±5,8 w grupie kontrolnej (placebo).</p>	<p>poprzez wspólny komparator placebo między badaniami [1]-[5] vs [59] ze względu na istotne różnice w czasie trwania leczenia i obserwacji oraz w metodycie badania, w nasileniu choroby i w analizowanych punktach końcowych oraz między badaniami [1]-[5] vs [58] ze względu na istotne różnice w nasileniu choroby i analizowanych punktach końcowych oraz sposobach ich przedstawienia. Przeprowadzenie porównania pośredniego memantyny z rywastygminą poprzez wspólny komparator placebo nie jest również możliwe między badaniami [6]-[7], [8]-[9], [10] vs [58], [59] ze względu na istotne różnice w nasileniu choroby, w czasie trwania leczenia i obserwacji i analizowanych punktach końcowych.</p>	
<p>Memantyna vs</p>	<p><u>Podobieństwa</u></p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły</u></p>	<p><u>Podobieństwa</u></p>	<p>W trakcie wszystkich</p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły</u></p>	<p><u>Podobieństwa dotyczyły nasilenia</u></p>	<p>Podsumowując, ze względu</p>

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia meta-analizy/ porównania pośredniego

<p>placebo [11]-[12], [13]-[14], [15] vs rywastygmina vs placebo [56], [57], [60], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]-[68], [69]</p>	<p><u>dotyczyły metodyki badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> <u>Różnice dotyczyły:</u> badania [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66] – wieloośrodkowe, badania [15] vs [60], [67]-[68], [69] – jednoośrodkowe.</p>	<p><u>populacji:</u> choroba Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu we wszystkich badaniach [11]-[12], [13]-[14], [15] vs [56], [57], [60], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]-[68], [69], dawki memantyny – 20 mg/dobę we wszystkich badaniach [11]-[12], [13]-[14], [15]. <u>Różnice dotyczyły dawki rywastygminy:</u> w badaniach [56], [65], [67]-[68] rywastygminę stosowano w dawce 12 mg/dobę, a w badaniu [66] w dawce 4 mg/dobę lub 6 mg/dobę, w badaniu [69] w dawce 3, 6 lub 9 mg/dobę. W badaniu [57] rywastygminę stosowano w zakresie dawek 2-12 mg/dobę, w badaniu [60] w zakresie 6-12 mg/dobę, a w badaniach [61]-[62] i [63]-[64] w zakresie 1-4 mg/dobę i 6-12 mg/dobę.</p>	<p><u>dotyczyły czasu trwania leczenia i obserwacji:</u> 26 tygodni w badaniach [57], [61]-[62], [63]-[64], [69], 24 tygodnie w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [56]. <u>Różnice dotyczyły czasu trwania leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodnie w badaniu [15], 18 tygodni w badaniu [65], 13 tygodni w badaniu [66], 12 tygodni w badaniu [60], 9 tygodni w badaniu [67]-[68].</p>	<p>badan utracono niewielką liczbę pacjentów.</p>	<p><u>punktów końcowych:</u> ocena w skali ADAS-cog w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], ocena w skali CIBIC-Plus w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], [69], ocena w skali ADCS-ADL w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [61]-[62], [63]-[64], [65], [69], ocena w skali NPI w badaniach [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [61]-[62], [63]-[64], [66], ocena w skali ADL w badaniach [60], [61]-[62], [62], ocena w skali CGI w badaniach [60], [66], ocena w skali PDS w badaniach [57], [61]-[62], [63]-[64], ocena w skali GDS w badaniach [57], [61]-[62], [63]-[64], ocena w skali NOSGER w badaniach [65], [66], profil bezpieczeństwa [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57], [61]-[62], [63]-[64], [65], [66], [67]-[68]. <u>Różnice dotyczyły punktów końcowych:</u> w badaniu [15] oceniano zmiany w objętości mózgu i hipokampa, lokalne zmiany w stężeniu NAA, cholicy i MI i zmiany w tempie metabolizmu glukozy w mózgu, w badaniu [60] oceniano</p>	<p><u>choroby Alzheimera:</u> uwzględniono pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem choroby: w badaniu [11]-[12] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-22 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 17,4±3,7 w grupie badanej (memantyna) i 17,2±3,4 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [13]-[14] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 11-23 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 18,6±3,3 w grupie badanej (memantyna) i 18,9±3,2 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [15] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 14-22 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 18,7±3,12 w grupie badanej (memantyna) i 19,3±2,72 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [60] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-24 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 16,3±4,1 w grupie badanej (rywastygmina) i 16,5±3,7 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [56] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-20 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 16,6±3,1 w grupie badanej (rywastygmina) i 16,4±3,0 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [57] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 18,8±4,6 w grupie badanej (rywastygmina) i 18,7±4,6 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [61]-[62] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE, średnia: 19,5-19,6 w grupach badanych (rywastygmina) i 20,0 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [63]-[64] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-29 punktów w skali MMSE, średnia: 19,9 dla obu grup (badanej – rywastygmina</p>	<p>na istotne różnice w czasie trwania leczenia i obserwacji w badaniach [15] vs [60], [65], [66], [67]-[68], [69] oraz dodatkowe różnice w stosowanych dawkach rywastygminy, w nasileniu choroby i analizowanych punktach końcowych względem pozostających badań, powyższe badania zostały wykluczone w pierwszej kolejności jako nienadające się do porównania pośredniego. Z porównania pośredniego wykluczono również badania [61]-[62], [63]-[64] ze względu na dłuższy czas trwania leczenia i obserwacji oraz większe nasilenie choroby w przypadku badań [61]-[62], [63]-[64]. Najbardziej homogenne okazały się badania [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57], ze względu na duże podobieństwo metodyki, charakterystykę populacji, czas trwania leczenia i obserwacji, analizowane punkty końcowe. Z tego względu porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone między badaniami [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57].</p>
--	--	--	---	---	---	---	---

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



					w skalach WMS-III, HAM, w badaniu [56] oceniano w skalach TPCT, TMT-PA, ADCS-CGI-C, [57], w badaniu [65] prowadzono test pamięci logicznej Wechsler'a, test zapamiętywania ciągu liczb, test płynności słownej, w badaniu [66] oceniano w skalach FOME, DSS, BVR, TM, w badaniu [69] oceniano zmiany metabolizmu mózgu.	i kontrolnej - placebo), w badaniu [65] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 12-26 punktów w skali MMSE, średnia±SD: 19,8±4,2 i 19,4±3,4 w grupach badanych (rywastygmina) i 19,2±3,8 w grupie kontrolnej (placebo), w badaniu [67]-[68] pacjenci z nasileniem choroby w zakresie 10-26 punktów w skali MMSE (brak wartości średnich), w badaniach [66] i [69] brak danych poza informacją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera.	
--	--	--	--	--	---	--	--

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 9 badań nieopublikowanych [153]-[161], dotyczących zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Memabix® stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 102. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [153]-[161].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[153]	Identyfikator badania: NCT00120874 Oficjalny tytuł badania: Memantine and comprehensive, individualized, patient centered management of Alzheimer's disease: a randomized trial	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy IV, w układzie równoległym, pojedynczo zamaskowane. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Badanie w toku, rekrutacja zakończona.	Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w wieku ≥50 lat, 3-14 punktów w skali MMSE.	20 osób	Grupa badana: memantyna 10 mg 2xdobę oraz indywidualna terapia Grupa kontrolna: memantyna 10 mg	Sierpień 2006 – grudzień 2013

	Sponsor badania: New York University School of Medicine					2xdobę Czas trwania terapii: 52 tygodnie	
[154]	Identyfikator badania: NCT00097916 Oficjalny tytuł badania: A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in non-institutionalized agitated patients with moderate to severe Alzheimer's Disease Sponsor badania: Forest Laboratories	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy III, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Badanie zakończone	Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w wieku ≥ 50 lat, ≥ 4 punktów w subskali NPI oceniającej pobudzenie/agresję.	34 osoby	Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej dawce) + donepezyl w stałej dawce Grupa kontrolna: memantyna 10 mg 2xdobę Czas trwania terapii: Brak danych	Wrzesień 2004 – kwiecień 2006
[155]	Identyfikator badania: NCT00703430 Oficjalny tytuł badania: The effect of memantine on aggression and agitation and its impact on caregiver burden of patients with Alzheimer's disease: a 12-week open-label study Sponsor badania: Peking University	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, pojedynczo zamaskowane. Badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Rekrutacja w toku	Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera w wieku ≥ 50 lat, wykazujący pobudzenie/agresję.	50 osób	Grupa badana: memantyna 5 mg/dobę, dawka zwiększana w ciągu 1 miesiąca do 20 mg/dobę Czas trwania terapii: 12 tygodni	Marzec 2008 – czerwiec 2014
[156]	Identyfikator badania: NCT01849042 Oficjalny tytuł badania: A multicenter, randomized, open-label, prospective study to estimate the add-on effects of memantine as Ebixa oral pump on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients already receiving donepezil Sponsor badania: Konkuk University Medical Center	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy IV, w układzie równoległym, otwarte. Badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Rekrutacja w toku	Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w wieku ≥ 50 lat, ≤ 20 punktów w skali MMSE.	188 osób	Grupa badana: donepezyl 5 lub 10 mg/dobę Grupa badana: memantyna 5 mg/dobę, dawka zwiększana w ciągu 1 miesiąca do 20 mg/dobę + donepezyl 5 lub 10 mg/dobę Czas trwania terapii: 6 miesięcy	Styczeń 2013 – marzec 2015
[157]	Identyfikator badania: NCT00334906 Oficjalny tytuł badania: An open-label exploratory study with memantine: assessment of selected measures of volumetric MRI and cognition in patients with moderate dementia of the Alzheimer's type Sponsor badania: Forest Laboratories	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, fazy IV, bez grupy kontrolnej, otwarte. Badanie oceniające skuteczność. Cel: leczenie.	Badanie zakończone	Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w wieku ≥ 50 lat, 15-20 punktów w skali MMSE.	75 osób	Grupa badana: memantyna (brak danych w jakiej dawce) + inhibitor ChE w stałej dawce Czas trwania terapii: Brak danych	Lipiec 2005 – listopad 2007
[158]	Identyfikator badania: NCT00954616 Oficjalny tytuł badania: Inappropriate medications and Alzheimer disease: prevalence and associated factors in elderly patients treated with anticholinesterase and/or memantine. MIDA Study. Sponsor badania: University Hospital, Limoges	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Status badania niezany	Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera w wieku ≥ 75 lat.	700 osób	Grupa badana: memantyna i/lub inhibitor ChE (brak danych w jakiej dawce) Czas trwania terapii: 2 lata	Styczeń 2009 – styczeń 2011

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



[159]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00305903 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A prospective, 26-week, open-label, multi-center- single-arm pilot study to evaluate the safety and tolerability of rivastigmine capsule with add on memantine HCl in patients with probable Alzheimer's disease (MMSE 10-20) <u>Sponsor badania:</u> Novartis</p>	<p>Badanie interwencyjne, nierandomizowane, fazy IV, bez grupy kontrolnej, otwarte. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Badanie zakończone	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w wieku ≥ 50 lat, 10-20 punktów w skali MMSE.</p>	150 osób	<p><u>Grupa badana:</u> memantyna + rywastygmina (brak danych w jakiej dawce) <u>Czas trwania terapii:</u> 26 tygodni</p>	Marzec 2006 – sierpień 2007
[160]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01921972 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Competence Network – Dementia (BMBF) "Pharmacological and psychosocial treatment" (Modul E.2) part II: the efficacy of a combination regimen in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease. <u>Sponsor badania:</u> Charite University, Berlin, Germany</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy IV, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Badanie zakończone.	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w wieku ≥ 50 lat, 15-26 punktów w skali MMSE.</p>	232 osób	<p><u>Grupa badana:</u> memantyna 10 mg 2xdobę + galantamina 24 mg/dobę oraz indywidualna terapia <u>Grupa kontrolna:</u> placebo + galantamina 24 mg/dobę <u>Czas trwania terapii:</u> 1 rok</p>	Listopad 2004 – maj 2009
[161]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02162251 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post-marketing surveillance of donepezil hydrochloride - investigation of the safety and effectiveness of combination therapy of donepezil hydrochloride and memantine hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. <u>Sponsor badania:</u> Eisai Co., Ltd</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.</p>	Rekrutacja w toku.	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera.</p>	5000 osób	<p><u>Grupa badana:</u> memantyna (brak danych w jakiej dawce) + chlorowodorek donepezylu 5-10 mg/dobę. <u>Czas trwania terapii:</u> 1 rok</p>	Czerwiec 2013 – luty 2016

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 42 badania kliniczne, które włączono do rozdziału badań o niższej wiarygodności:

- 3 badania RCT, które nie spełniały założeń niniejszej analizy [100] (jedynie abstrakt był w języku angielskim), [101] (celem badania była ocena szybkiej lub stopniowej zmiany terapii z donepezylu na memantynę), [102] (celem badania było porównanie głównie profilu bezpieczeństwa stosowania memantyny w 1 dawce lub w dwóch podzielonych dawkach oraz szybkiego lub wolnego wzrostu dawki memantyny),
- 3 kontynuacje badań RCT uwzględnionych w niniejszej analizie [97] (kontynuacja badania [6]-[7]), [98] (kontynuacja badania [11]-[12]), [99] (kontynuacja badania [83]-[84]),

- 7 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną [103], [104], [105]-[107], [108], [109]-[110], [111], [112]-[113],
 - 17 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [114]-[116], [117]-[119], [120]-[121], [122], [123], [124], [125]-[126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]-[138], [139], [140],
 - 3 retrospektywne badanie kliniczne: z grupą kontrolną [142], [143] i bez grupy kontrolnej [141],
 - 9 opisów przypadków [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152],
- dotyczące zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 103. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [97]-[152].

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[97] Reisberg i wsp. 2006	Kontynuacje badań RCT uwzględnionych w zasadniczej części analizy
	<p style="text-align: center;">Do badania włączono 175 pacjentów: placebo -> memantyna N=80, memantyna -> memantyna N=95.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Rezygnacja z udziału w badaniu 38 (21,7%) pacjentów: placebo -> memantyna n=9 (11%), memantyna -> memantyna n=29 (31%). Skuteczność kliniczną memantyny w obu grupach oceniono w 52. tygodniu trwania kontynuacji badania w ramach analizy OC (ang. <i>Observed Cases Analysis</i>): średnia zmiana ± SD [punkty] w okresie 28.-52. tygodnia trwania badania (tylko faza kontynuacji badania): ocena w skali ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living</i>): placebo -> memantyna N=71: -2,28 ± 5,60, memantyna -> memantyna N=66: -4,70 ± 6,60, ocena w skali CIBIC-plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>): placebo -> memantyna N=69: -0,25 ± 1,22, memantyna -> memantyna N=65: 0,09 ± 1,20, ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>): placebo -> memantyna N=69: -4,48 ± 10,82, memantyna -> memantyna N=65: -7,31 ± 10,10, średnia zmiana ± SD w okresie 28.-52. tygodnia trwania badania (tylko faza kontynuacji badania): ocena w skali ADCS-ADL: placebo -> memantyna N=71: -7,66 ± 7,47 memantyna -> memantyna N=66: -7,03 ± 6,84 ocena w skali CIBIC-plus: placebo -> memantyna N=69: 4,49 ± 1,17 memantyna -> memantyna N=65: 4,46 ± 1,39 ocena w skali SIB:</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	<p>placebo -> memantyna N=70: -13,24 ± 15,41 memantyna -> memantyna N=66: -12,09 ± 14,77.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych 19 (10,9%) pacjentów: placebo -> memantyna n=4 (5%), memantyna -> memantyna n=15 (16%). Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane odnotowano u 27 (15%) pacjentów, 4 z nich uznano za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Odnotowano 1 (0,6%*) zgon pacjenta: placebo -> memantyna n=1 (1%), memantyna -> memantyna n=0 (0%), Najczęściej występujące (u ≥5% pacjentów) działania niepożądane w czasie terapii (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>; TEAE) [n (%)]: placebo -> memantyna, N=80: pobudzenie 15 (19), bezsenność 5 (6), agresywne reakcje 1 (1), omamy 0 (0), zapalenie płuc 5 (6), zakażenie górnych dróg oddechowych 5 (6), zranienie 5 (6), zakażenie dróg moczowych 10 (13), nietrzymanie moczu 3 (4), memantyna -> memantyna, N=95: pobudzenie 15 (16), bezsenność 8 (8), agresywne reakcje 5 (5), omamy 6 (6), zapalenie płuc 1 (1), zakażenie górnych dróg oddechowych 2 (2), zranienie 5 (5), zakażenie dróg moczowych 12 (13), nietrzymanie moczu 7 (7). Nie wykazano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych i parametrów życiowych. Większość działań niepożądanych było łagodnych (u 88% pacjentów) lub umiarkowanych (u 87% pacjentów) w nasileniu i przejściowych.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują na skuteczność memantyny w poprawie zdolności poznawczych, ogólnych i sprawnościowych pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Ponadto, memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów, większość odnotowanych działań niepożądanych było łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu i przejściowych.</p>
[98] Ott i wsp. 2006	<p>Populacja bezpieczeństwa N=314 (placebo -> memantyna N=160, memantyna -> memantyna N=154), populacja ITT N=288 (placebo -> memantyna N=150, memantyna -> memantyna N=138).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Rezygnacja z udziału w badaniu – 50 (15,9%*) pacjentów: placebo -> memantyna N=17 (10,6%*), memantyna -> memantyna N=33 (21,4%*).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Najczęściej występujące (u ≥5% pacjentów) działania niepożądane w fazie A badania [n (%)]: Grupa A (placebo -> memantyna w 2 dawkach) N=77: ≥1 działanie niepożądane 39 (50,6), ≥1 ciężkie działanie niepożądane 5 (6,5), rezygnacja w fazie A badania z powodu działań niepożądanych 3 (3,9), zawroty głowy 6 (7,8), pobudzenie 3 (3,9), zranienie 4 (5,2), upadek 3 (3,9), dezorientacja 3 (3,9), senność 1 (1,3), zakażenie dróg moczowych 4 (5,2), ból głowy 1 (1,3). Grupa B (placebo -> memantyna w 1 dawce) N=75: ≥1 działanie niepożądane 44 (58,7), ≥1 ciężkie działanie niepożądane 1 (1,3), rezygnacja w fazie A badania z powodu działań niepożądanych 2 (2,7), zawroty głowy 5 (6,7), pobudzenie 6 (8,0), zranienie 2 (2,7), upadek 1 (1,3), dezorientacja 2 (2,7), senność 3 (4,0), zakażenie dróg moczowych 1 (1,3), ból głowy 4 (5,3). Grupa C (memantyna -> memantyna w 2 dawkach) N=77: ≥1 działanie niepożądane 35 (45,5), ≥1 ciężkie działanie niepożądane 2 (2,6), rezygnacja w fazie A badania z powodu działań niepożądanych 5 (3,3), zawroty głowy 3 (3,9), pobudzenie 2 (2,6), zranienie 4 (5,2), upadek 5 (6,5), dezorientacja 4 (5,2), senność 1 (1,3), zakażenie dróg moczowych 2 (2,6), ból głowy 3 (3,9). Grupa D (memantyna -> memantyna w 1 dawce) N=72: ≥1 działanie niepożądane 32 (44,4), ≥1 ciężkie działanie niepożądane 2 (2,8), rezygnacja w fazie A badania z powodu działań niepożądanych 3 (4,2), zawroty głowy 2 (2,8), pobudzenie 4 (5,6), zranienie 3 (4,2), upadek 3 (4,2), dezorientacja 2 (2,8), senność 5 (6,9), zakażenie dróg moczowych 3 (4,2), ból głowy 0 (0). Najczęściej występujące (u ≥5% pacjentów) działania niepożądane w czasie terapii (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>; TEAE) [n (%)]: placebo -> memantyna, N=160: ≥1 działanie niepożądane 120 (75,0), ≥1 ciężkie działanie niepożądane 19 (11,9), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych 10 (6,3), upadek 17 (10,6), zranienie 16 (10,0), pobudzenie 15 (9,4), zakażenie dróg moczowych 15 (9,4), zawroty głowy 16 (10,0), nadciśnienie 5 (3,1), obrzęk obwodowy 7 (4,4), dezorientacja 6 (3,8), senność 7 (4,4), objawy grupo-podobne 9 (5,6), biegunka 8 (5,0), depresja 9 (5,6), zakażenie górnych dróg oddechowych 6 (3,8), ból głowy 8 (5,0), schorzenia prostaty 1 (1,5). memantyna -> memantyna, N=154: ≥1 działanie niepożądane 115 (74,7), ≥1 ciężkie działanie niepożądane 16 (10,4), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych 11 (7,1), upadek 17 (11,0), zranienie 18 (11,7), pobudzenie 15 (9,7), zakażenie dróg moczowych 14 (9,1), zawroty głowy 9 (5,8), nadciśnienie 13 (8,4), obrzęk obwodowy 8 (5,2), dezorientacja 9 (5,8), senność 8 (5,2), objawy grupo-podobne 5 (3,2), biegunka 6 (3,9), depresja 5 (3,2), zakażenie górnych dróg oddechowych 8 (5,2), ból głowy 3 (1,9), schorzenia prostaty 4 (6,7). ogółem, N=314: ≥1 działanie niepożądane 235 (74,8), ≥1 ciężkie działanie niepożądane 35 (11,1), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych 21 (3,4), upadek 34 (10,8), zranienie 34 (10,8), pobudzenie 30 (9,6), zakażenie dróg moczowych 29 (9,2), zawroty głowy 25 (8,0), nadciśnienie 18 (5,7), obrzęk obwodowy 15 (4,8), dezorientacja 15 (4,8), senność 15 (4,8), objawy grupo-podobne 14 (4,5), biegunka 14 (4,5), depresja 14 (4,5), zakażenie górnych dróg oddechowych 14 (4,5), ból głowy 11 (3,5), schorzenia prostaty 5 (4,0). Większość ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych nie była związana z zastosowanym leczeniem. Odnotowano 3 (1,0%*) zgony pacjentów: placebo -> memantyna N=1 (0,6%*), memantyna -> memantyna N=2 (1,3%*), które nie były związane z zastosowanym leczeniem. Nie wykazano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych, lekarskich i EKG.</p>
WNIOSKI	<p>Monoterapia z zastosowaniem memantyny u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu była bezpieczna i dobrze tolerowana. Zarówno w przypadku stosowania memantyny w jednej, jak i w dwóch dawkach.</p>
[99] NCT00857233	<p>Do badania włączono 297 pacjentów (populacja APTS (ang. <i>All Patients Treated Set</i>)) ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, leczonych memantyną w dawce 20 mg/dobę przez 24 tygodnie. Z udziału w badaniu zrezygnowało 55 (18,5%*) pacjentów.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnował z powodu braku skuteczności leczenia 1/297 (0,3%*) pacjent. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji APTS w ramach analizy OC (ang. <i>Observed Cases</i>) [średnia zmiana ± SD]:</p>

	<p>- ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) N=247: 2,11 ± 16,12 punktów, - ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>) N=244: -5,60 ± 9,81 punktów, - ocena w skali CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change-Plus version</i>) N=243: 4,75 ± 1,14 punktów, - ocena w skali ADCS-ADL₁₉ (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory</i>) N=247: -4,16 ± 6,45 punktów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnowało z powodu działań niepożądanych 24/297 (8,1%) pacjentów. Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane wystąpiły u 27 (9,09%) pacjentów, a działania niepożądane (ogółem) u 191 (64,3%*) pacjentów w czasie trwania badania (24 tygodnie) i 30 dni obserwacji.</p> <p>Najczęściej występujące (u ≥3% pacjentów) działania niepożądane [n (%)] N=297: ogółem 85 (28,6*), zaparcia 9 (3,03), biegunka 12 (4,04), nudności 10 (3,37), zaburzenia jelitowe 9 (3,03), upadek 15 (5,05), zawroty głowy 15 (5,05), ból głowy 10 (3,37), pobudzenie 18 (6,06), dezorientacja 10 (3,37).</p>
WNIOSKI	Wyniki uzyskane przez pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wskazują na długotrwałe korzyści wynikające z leczenia memantyną, ponieważ nastąpiła dalsza poprawa wyników pacjentów. Ponadto, leczenie memantyną okazało się dobrze tolerowane również w długim okresie leczenia.
Badania randomizowane, które nie włączono do głównej analizy	
[100] Hu i wsp. 2006 (publikacja w języku chińskim, z wyjątkiem abstraktu)	<p>Do badania zrandomizowano 100 pacjentów (grupa badana leczoną memantyną n=50 i grupa kontrolna leczona donepezylem n=50).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W porównaniu do wyników uzyskanych w fazie wstępnej badania odnotowano istotną statystycznie poprawę zdolności poznawczych ocenionych w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) w 16. tygodniu leczenia w obu grupach: w grupie badanej leczonej memantyną p=0,000 i w grupie kontrolnej otrzymującej donepezyl p=0,000.</p> <p>Istotną statystycznie poprawę odnotowano również w sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności, w zachowaniu i nastroju ocenianych w skali <i>Blessed-Roth</i> w 8. i 16. tygodniu leczenia w obu grupach: w grupie badanej leczonej memantyną p=0,000 i w grupie kontrolnej otrzymującej donepezyl p=0,000.</p> <p>Nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w zmianie podstawowych przyzwyczajzeń ocenianych w skali <i>Blessed-Roth Part II</i> (p>0,05) a ni w nasileniu demencji w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>) (p>0,05).</p> <p>Porównanie wyników uzyskanych przez pacjentów leczonych memantyną oraz chorych otrzymujących donepezyl nie wykazało istotnej statystycznie (p>0,05) poprawy w wynikach osiągniętych przez pacjentów z zastosowaniem skal: MMSE, <i>Blessed-Roth</i> i GDS.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W trakcie badania odnotowano łagodne i przejściowe działania niepożądane u 6% pacjentów w grupie leczonej memantyną. Brak danych dotyczących grupy pacjentów otrzymujących donepezyl.</p>
WNIOSKI	Wyniki uzyskane w badaniu wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania memantyny względem donepezylu w terapii pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę zdolności poznawczych, zachowania i nastroju pacjentów w porównaniu do wyników uzyskanych w fazie wstępnej badania w obu grupach: w grupie badanej leczonej memantyną i w grupie kontrolnej otrzymującej donepezyl.
[101] Waldemar i wsp. 2008	<p>Do badania zostało włączonych 46 pacjentów: 24 do grupy badanej leczonej memantyną + placebo i 22 do grupy kontrolnej otrzymującej memantynę + donepezyl -> placebo. Ze względu na fakt, że w ramach badania porównywano bezpieczeństwo nagłego lub stopniowego przerwania leczenia donepezylem z powodu nieskuteczności terapii i rozpoczęcia leczenia memantyną, badanie uwzględniono w tej części analizy klinicznej. Populacja bezpieczeństwa i populacja PPA objęły N=46 pacjentów (grupa badana – memantyna + placebo: n=24, grupa kontrolna – memantyna + donepezyl -> placebo: n=22). Z udziału w badaniu zrezygnowało 3 (6,53%) pacjentów ogółem (grupa badana – memantyna + placebo: n=2 (8,3%*), grupa kontrolna – memantyna + donepezyl -> placebo: n=1 (4,5%*)).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W trakcie badania 1 (2,2%*) pacjent zrezygnował z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia: grupa badana – memantyna + placebo: n=0 (0%*), grupa kontrolna – memantyna + donepezyl -> placebo: n=1 (4,5%*).</p> <p>Skuteczność kliniczną memantyny oceniono w 8. tygodniu trwania badania w populacji PPA: ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) wyniosła [średnia ± SD] 13,1 ± 4,5 punktu w grupie badanej i 12,5 ± 5,0 punktu w grupie kontrolnej, ocena w skali CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression - Severity</i>) wyniosła [średnia ± SD] 5,1 ± 1,0 punktu w grupie badanej i 5,1 ± 1,2 punktu w grupie kontrolnej.</p> <p>Ponadto, u większości pacjentów zaobserwowano poprawę w skali MMSE 23/43 (53%) i w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) 32/43 (74%), nie wykazano klinicznie istotnych różnic między obydwoma grupami pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnowało z powodu wystąpienia działań niepożądanych 2/46 (4,3%*) pacjentów: grupa badana - memantyna: n=2 (8,3%*), grupa kontrolna – placebo: n=0 (0%*).</p> <p>W trakcie badania nie odnotowano żadnego zgonu. Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane odnotowano u 3 (6,5%*) pacjentów: grupa badana – memantyna + placebo: n=0 (0%*), grupa kontrolna – memantyna + donepezyl -> placebo: n=3 (13,6%*), żaden przypadek nie był związany z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane w trakcie terapii (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>; TEAE) [n (%)]: w grupie badanej leczonej memantyną + placebo (N=24): ≥1 działanie niepożądane (TEAE) 11 (45,8), przypadkowe zranienie 1 (4,2), niepokój 2 (8,3), zawroty głowy typu błędnikowego 2 (8,3), ból</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	<p>podbrzusza 1 (4,2), artroza 1 (4,2), depresja 1 (4,2), zawroty głowy 1 (4,2), nudności 1 (4,2), ból 1 (4,2), świąd 1 (4,2), nieżyt nosa 1 (4,2), nietrzymanie moczu 1 (4,2), w grupie kontrolnej otrzymującej memantynę + donepezyl -> placebo (N=22): ≥1 działanie niepożądane (TEAE) 7 (31,8), przypadkowe zranienie 3 (13,6), dezorientacja 1 (4,5), zaparcie 1 (4,5), upadek 1 (4,5), zatrucie pokarmowe 1 (4,5), omamy 1 (4,5), podwyższony poziom enzymów wątrobowych 1 (4,5), odmiedniczkowe zapalenie nerek 1 (4,5), bóle kostne 1 (4,5), zakażenie dróg moczowych 1 (4,5).</p> <p>Działania niepożądane występujące w trakcie terapii (TEAE) prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 5 (10,9%*) pacjentów: grupa badana – memantyna + placebo: n=5 (20,8%*), grupa kontrolna – memantyna + donepezyl -> placebo: n=0 (0%*), żaden przypadek nie był związany z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Nie wykazano klinicznie istotnych różnic między obydwoma grupami pacjentów. Większość działań niepożądanych było łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują na skuteczność memantyny w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanie-ciężkim nasileniu w zakresie poprawy zdolności poznawczych i stanu pacjentów ocenianych w skali MMSE i CGI-C w obu grupach. W badaniu odnotowano również niewiele działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii. Zatem, memantyna okazała się skuteczna oraz bezpieczna i dobrze tolerowana, zarówno w grupie, w której od razu przerwano podawanie donepezylu i rozpoczęto leczenie, jak i w grupie, w której zastępowanie terapii donepezylem z zastosowaniem memantyny przebiegało stopniowo.</p>
[102] Jones i wsp. 2007	<p>Do badania zrandomizowano 78 pacjentów (w grupie I (memantyna 1xdobę – szybki wzrost dawki) N=27, w grupie II (memantyna 1xdobę – wolny wzrost dawki) N=25, w grupie III (memantyna 2xdobę) N=26) ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, leczonych memantyną w dawce 20 mg/dobę przez 12 tygodni. Z udziału w badaniu zrezygnowało: w grupie I 3/27 (11,1%*), w grupie II 1/25 (4,0%*), w grupie III 2/26 (7,7%*) pacjentów. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W ramach skuteczności klinicznej oceniano wyniki uzyskane przez pacjentów w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression - Change</i>) i CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression - Severity</i>). Nie odnotowano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w wynikach uzyskanych przez pacjentów między poszczególnymi grupami. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic względem wartości wstępnych osiągniętych przez pacjentów w skali CGI-S, natomiast odnotowano niewielką poprawę w skali CGI-C (w badaniu nie podano konkretnych danych liczbowych).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnowało z powodu działań niepożądanych: w grupie I 3/27 (11,1%*), w grupie II 1/25 (4,0%*), w grupie III 1/26 (3,8%*) pacjentów. Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane wystąpiły u: 1 (3,7%*) pacjenta w grupie I, 1 (4,0%*) pacjenta w grupie II, 1 (3,8%*) pacjenta w grupie III, u każdego z pacjentów odnotowano po 1 ciężkim działaniu niepożądanym.</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u: 9 (33,3%*) pacjentów w grupie I, 7 (28,0%*) pacjentów w grupie II, 12 (46,2%*) pacjentów w grupie III, w sumie odnotowano: 20 działań niepożądanych w grupie I, 15 działań niepożądanych w grupie II, 20 działań niepożądanych w grupie III.</p> <p>W fazie zwiększania dawki działania niepożądane wystąpiły u: 5 (18,5%*) pacjentów w grupie I, 5 (20,0%*) pacjentów w grupie II, 3 (11,5%*) pacjentów w grupie III, a w fazie leczenia podtrzymującego działania niepożądane wystąpiły u: 6 (22,2%*) pacjentów w grupie I, 3 (12,0%*) pacjentów w grupie II, 10 (38,5%*) pacjentów w grupie III.</p> <p>Nie odnotowano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W trakcie badania odnotowano 2 zgony pacjentów w grupie I i II, jednak oceniono, że nie były one związane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano również istotnych statystycznie ($p>0,05$) zmian w masie ciała i parametrach życiowych.</p>
WNIOSKI	<p>Memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu we wszystkich analizowanych grupach (memantyna podawana w 2 podzielonych dawkach lub w 1 dawce). Zdecydowana większość działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu.</p>
Prospektywne badania z grupą kontrolną	
[103] Dautzenberg i wsp. 2006	<p>Do badania włączono 47 pacjentów, wszystkich leczono memantyną w dawce 20 mg/dobę, w grupie badanej uwzględniono 18 pacjentów wcześniej już leczonych inhibitorami ChE, ale terapię przerwano z powodu nieskuteczności leczenia 9* (50%), działań niepożądanych 9* (50%) lub innych przyczyn – brak danych jakich 3* (16%), natomiast w grupie kontrolnej uwzględniono 29 pacjentów wcześniej nieleczonych. Skuteczność i profil bezpieczeństwa analizowano w populacji OC (ang. <i>Observed Cases</i>) N=47. Ogółem z udziału w badaniu zrezygnowało 6 (12,8%*) pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Średnia ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) poprawiła się (nieistotnie statystycznie, $p>0,05$) o 0,4 punktu po 14 tygodniach leczenia memantyną w populacji ogólnej względem wartości z fazy wstępnej badania. Istotnej statystycznie poprawy nie odnotowano również w poszczególnych grupach: w grupie wcześniej leczonej inhibitorami ChE średnia ocena spadła o 1,2 punktu ($p=0,212$), a w grupie wcześniej nieleczonych wzrosła o 1,1 punktu ($p=0,069$).</p> <p>Ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) uległa istotnej statystycznie poprawie ($p<0,05$) w populacji ogólnej w 8. tygodniu i utrzymała się w 14. tygodniu terapii memantyną, podobnie było w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych ($p=0,049$, redukcja oceny o 2,4 punktu), natomiast w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami ChE istotna statystycznie poprawa pojawiła się w 14. tygodniu leczenia ($p=0,034$, redukcja oceny o 3,9 punktu). Odnotowano również istotną statystycznie redukcję objawów BPSD (ang. <i>Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia</i>) w 8. i 14. tygodniu trwania badania ($p<0,05$) względem wartości z fazy wstępnej badania.</p> <p>W trakcie badania nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany w skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) względem wartości z fazy wstępnej badania $p=0,392$. Częstość stosowania leków przeciwpsychotycznych utrzymała się na stałym poziomie (17,1% w fazie wstępnej badania i 19,5% w 14. tygodniu trwania badania).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału z badania zrezygnowało 3 (6,4%*) pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wszyscy z grupy wcześniej leczonej inhibitorami ChE 3 (17%). W trakcie badania odnotowano u</p>

	6* (12,1%) pacjentów działania niepożądane, w tym [n* (%): nudności 3 (7,3), zawroty głowy 1 (2,4), inne 1 (2,4).
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wykazały skuteczność memantyny w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanie-ciężkim nasileniu, istotnej statystycznie poprawie uległy zdolności poznawcze pacjentów oraz niektóre zachowania. Większą poprawę obserwowano u pacjentów wcześniej nieleczonych, u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami ChE również odnotowano istotną statystycznie poprawę, jednak pojawiła się ona później. Memantyna była dobrze tolerowana, wywołując jedynie nieliczne działania niepożądane.</p>
[104] Sevilla i wsp. 2009	<p>Do badania włączono 811 pacjentów: grupa badana – memantyna w średniej dawce 20,2 (\pm 4,4) mg/dobę N=60, grupa kontrolna – donepezyl w średniej dawce 9,1 (\pm 2,1) mg/dobę N= 546, grupa kontrolna – rywastygmina w średniej dawce 9,6 (\pm 4,7) mg/dobę N= 106, grupa kontrolna – galantamina w średniej dawce 19,7 (\pm 5,8) mg/dobę N=99. Wszystkich pacjentów uwzględniono w analizie skuteczności poszczególnych leków stosowanych w terapii choroby Alzheimera w okresie około 3 miesięcy trwania badania.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wyniki uzyskane w skali SATMED-Q (ang. <i>Self-Administration of the Treatment Satisfaction - Questionnaire</i>) oceniające zadowolenie opiekuna ze stosowanego leczenia w zakresie [średnia \pm SD; punkty]:</p> <p>skuteczności: memantyna – 36,7 \pm 23,6, donepezyl – 51,7 \pm 22,3; rywastygmina – 45,5 \pm 23,7; galantamina – 47,6 \pm 23,4; ogółem – 49,5 \pm 23,0; stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami p=0,0015; pacjenci leczeni donepezylem uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych memantyną (p=0,0016), w przypadku pozostałych porównań brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05),</p> <p>łatwości i wygody stosowania: memantyna – 77,0 \pm 20,0, donepezyl – 81,5 \pm 17,4; rywastygmina – 64,9 \pm 21,5; galantamina – 73,0 \pm 21,0; ogółem – 78,1 \pm 19,4; stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami p<0,0001; pacjenci leczeni donepezylem uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych rywastygminą (p=0,0000) i galantaminą (p=0,0008); ; pacjenci leczeni memantyną lub galantaminą uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych rywastygminą (p=0,0014 i 0,0286), w przypadku pozostałych porównań brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05),</p> <p>wpływu na sprawność w wykonywaniu codziennych czynności: memantyna – 28,5 \pm 26,9, donepezyl – 45,9 \pm 24,8; rywastygmina – 40,5 \pm 25,1; galantamina – 44,5 \pm 26,7; ogółem – 43,8 \pm 25,5; stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami p=0,0037; pacjenci leczeni donepezylem lub galantaminą uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych memantyną (p=0,0019 i 0,0196), w przypadku pozostałych porównań brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05),</p> <p>zadowolenia z opieki medycznej: memantyna – 78,9 \pm 18,6, donepezyl – 76,9 \pm 21,1; rywastygmina – 77,0 \pm 21,2; galantamina – 78,6 \pm 20,2; ogółem – 77,3 \pm 20,8; brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami p=0,7214;</p> <p>efektów niepożądanych: memantyna – 95,6 \pm 18,4, donepezyl – 96,0 \pm 12,9; rywastygmina – 87,6 \pm 22,1; galantamina – 90,8 \pm 21,7; ogółem – 94,3 \pm 16,2; stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami p<0,0001; pacjenci leczeni donepezylem lub memantyną uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych rywastygminą (p=0,0002 i 0,0320), pacjenci leczeni donepezylem uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych galantaminą (p<0,05), w przypadku pozostałych porównań brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05),</p> <p>ogólnego zadowolenia: memantyna – 65,9 \pm 26,8, donepezyl – 81,6 \pm 18,4; rywastygmina – 71,4 \pm 22,8; galantamina – 73,5 \pm 24,2; ogółem – 78,3 \pm 21,0; stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami p<0,0001; pacjenci leczeni donepezylem uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych memantyną (p=0,0002), rywastygminą (p=0,0008), galantaminą (p=0,0091).</p> <p>ogólnej oceny: memantyna – 63,4 \pm 14,5, donepezyl – 71,8 \pm 12,3; rywastygmina – 63,9 \pm 13,3; galantamina – 67,3 \pm 14,3; ogółem – 69,7 \pm 13,2; p<0,0001; pacjenci leczeni donepezylem uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki od pacjentów leczonych memantyną (p=0,0061), rywastygminą (p=0,0000), galantaminą (p=0,0374).</p> <p>Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi lekami wykazano również w ocenach pacjentów: w łatwości przyjmowania leku (p<0,0001), w łatwości stosowania leku w jego obecnej postaci (p=0,0002), poprawie sprawności w wykonywaniu czynności i spędzaniu wolnego czasu (p=0,0473), poprawie sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (p=0,0233), zamiarze dalszego stosowania leku (p=0,0172), zadowolenia krewnych z wyników leczenia (p=0,0002), brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w przypadku brak zmian w sprawności związanej z myciem (p=0,0948). Istotne statystycznie różnice odnotowano również pomiędzy analizowanymi lekami podawanymi w różnych postaciach (p<0,05), ze względu na zbyt małą próbę nie podano wyników dla memantyny.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że w ocenie opiekunów pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera (największy odsetek pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem) najwyższy wynik uzyskał donepezyl, stosowany był również przez najliczniejszą grupę pacjentów. Najślabszą ocenę otrzymała rywastygmina, a pośrednie oceny memantyna i galantamina.
[105] Lopez i wsp. 2009, [106] Lopez i wsp. 2000, [107] Lopez i wsp. 2000	<p>Do badania włączono 1539 pacjentów z chorobą Alzheimera, 3 z nich wykluczono z analizy. Kohorta I objęła: 144 (9,4%) pacjentów leczonych memantyną w skojarzeniu z inhibitorami ChE, 526 (34,2%) pacjentów leczonych inhibitorami ChE oraz 866 (56,4%) pacjentów nieleczonych. Kohorta II objęła: 140 (32,6%*) pacjentów leczonych memantyną w skojarzeniu z inhibitorami ChE, 289 (97,4%*) pacjentów leczonych inhibitorami ChE. Spośród 1536 pacjentów 593 (38,6%*) nie odbyło żadnej wizyty kontrolnej w ciągu roku (w grupie leczonej memantyną w skojarzeniu z inhibitorami ChE n=4 (2,8%*), w grupie leczonej inhibitorami ChE n=139 (26,4%*), a w grupie nieleczonej n=450 (52,0%*). Brak danych w odniesieniu do kohorty II.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wyniki badania uzyskane w kohorcie I wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej – memantyny i inhibitorów ChE, w porównaniu do leczenia inhibitorami ChE, istotnie statystycznie (p<0,05) opóźniło czas przyjęcia do ośrodka opieki (HR=0,29 [95% CI: 0,11; 0,72]). Prawdopodobieństwo przyjęcia do ośrodka pacjentów leczonych w ramach terapii skojarzonej oszacowano na HR=0,29 [95% CI: 0,11; 0,72], a pacjentów leczonych w ramach monoterapii inhibitorem ChE wyniosło HR=0,37 [95% CI: 0,27; 0,49] w porównaniu do pacjentów nieleczonych przeciw demencji. W obu</p>

	<p>przypadkach leczenie istotnie statystycznie ($p < 0,05$) opóźniło czas przyjęcia do ośrodka opieki. Natomiast, ani terapia skojarzona (HR=0,92 [95% CI: 0,56; 1,49]), ani monoterapia inhibitorem ChE (HR=1,10 [95% CI: 0,88; 1,38]), nie wpłynęły istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na czas do wystąpienia zgonu w porównaniu do pacjentów nieleczonych przeciw demencji. Podobne wyniki uzyskano w kohorcie II: stosowanie terapii skojarzonej – memantyny i inhibitorów ChE, w porównaniu do leczenia inhibitorami ChE, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) opóźniło czas przyjęcia do ośrodka opieki (HR=0,13 [95% CI: 0,03; 0,56]). Nie zidentyfikowano związku między leczeniem i czasem wystąpienia zgonu. Natomiast, przyjęcie do ośrodka opieki okazało się czynnikiem predykcijnym zgonu (HR=1,95 [95% CI: 1,17; 3,24]).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały większą skuteczność memantyny w skojarzeniu z inhibitorami ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorami ChE w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, ponieważ pacjenci istotnie statystycznie później byli przyjmowani do ośrodka opieki. Leczenie nie miało jednak wpływu na czas wystąpienia zgonu.</p>
<p>[108] Atri i wsp. 2008</p>	<p>Do badania włączono 382 pacjentów z chorobą Alzheimera, których przydzielono do 3 grup: grupa badana: memantyna + inhibitory ChE N=116, grupa kontrolna: inhibitory ChE N=122, grupa kontrolna: leczenie objawowe N=144. Czas trwania obserwacji wyniósł 30 miesięcy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W ramach skuteczności klinicznej oceniano wyniki uzyskane przez pacjentów w skalach BDS (ang. <i>Blessed Dementia Scale</i>) i ADL (ang. <i>Activities of Daily Living scale</i>) w poszczególnych latach: skala BDS [średnia [95% CI] błędów]:</p> <p>grupa badana: memantyna + inhibitory ChE: 1. rok 11,3 [10,6; 12,0], 2. rok 13,7 [12,7; 14,7], 3. rok 16,1 [14,8; 17,5], 4. rok 18,5 [16,8; 20,3], grupa kontrolna: inhibitory ChE: 1. rok 11,7 [11,0; 12,3], 2. rok 15,5 [14,6; 16,4], 3. rok 19,3 [18,0; 20,7], 4. rok 23,2 [21,5; 24,9], grupa kontrolna: leczenie objawowe: 1. rok 13,4 [12,8; 14,0], 2. rok 17,6 [16,7; 18,4], 3. rok 21,7 [20,5; 22,9], 4. rok 25,9 [24,3; 27,5],</p> <p>W porównaniu grupy badanej (memantyna + inhibitory ChE) z grupą kontrolną (inhibitory ChE) istotną statystycznie różnicę w wynikach pacjentów odnotowano w 2. roku ($p < 0,01$) oraz w 3. i 4. roku ($p < 0,001$) na korzyść terapii skojarzonej.</p> <p>W porównaniu grupy badanej (memantyna + inhibitory ChE) z grupą kontrolną (leczenie objawowe) istotną statystycznie różnicę w wynikach pacjentów odnotowano w 1., 2., 3. i 4. roku ($p < 0,001$) na korzyść terapii skojarzonej.</p> <p>W porównaniu grupy kontrolnej (inhibitory ChE) z grupą kontrolną (leczenie objawowe) istotną statystycznie różnicę w wynikach pacjentów odnotowano w 1. roku ($p < 0,001$), w 2. i 3. roku ($p < 0,01$) oraz w 4. roku ($p < 0,05$) na korzyść terapii inhibitorami ChE.</p> <p>skala ADL [średnia [95% CI] % uzależnionych chorych od opiekunów]:</p> <p>grupa badana: memantyna + inhibitory ChE: 1. rok 32,4 [29,7; 35,1], 2. rok 41,2 [37,8; 44,6], 3. rok 49,4 [45,3; 53,4], 4. rok 56,9 [52,1; 61,7], grupa kontrolna: inhibitory ChE: 1. rok 35,7 [32,9; 38,5], 2. rok 49,5 [46,0; 53,0], 3. rok 62,6 [58,5; 66,7], 4. rok 75,0 [70,2; 80,0], grupa kontrolna: leczenie objawowe: 1. rok 36,9 [34,6; 39,2], 2. rok 49,7 [46,9; 52,6], 3. rok 62,0 [58,5; 65,4], 4. rok 73,6 [69,5; 77,6],</p> <p>W porównaniu grupy badanej (memantyna + inhibitory ChE) z grupą kontrolną (inhibitory ChE) istotną statystycznie różnicę w wynikach pacjentów odnotowano w 2., 3. i 4. roku ($p < 0,001$) na korzyść terapii skojarzonej.</p> <p>W porównaniu grupy badanej (memantyna + inhibitory ChE) z grupą kontrolną (leczenie objawowe) istotną statystycznie różnicę w wynikach pacjentów odnotowano w 1. roku ($p < 0,05$), 2., 3. i 4. roku ($p < 0,001$) na korzyść terapii skojarzonej.</p> <p>W porównaniu grupy kontrolnej (inhibitory ChE) z grupą kontrolną (leczenie objawowe) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w wynikach pacjentów w 1., 2., 3. i 4. roku ($p > 0,05$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że największą skuteczność cechowała terapię skojarzoną (memantyny + inhibitory ChE) w porównaniu do monoterapii inhibitorami ChE oraz leczenia objawowego w zakresie stabilizacji funkcji poznawczych oraz sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności, a co się z tym wiąże ich większej samodzielności i niezależności od opiekunów. Pozytywne efekty leczenia skojarzonego powiększały się z upływem czasu w porównaniu do efektów leczenia inhibitorami ChE lub objawowego.</p>
<p>[109] Beuachet i wsp. 2013 [110] NCT01315704</p>	<p>W badaniu uczestniczyło 120 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera i podobnymi schorzeniami o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, 43 chorych leczono inhibitorami ChE, 41 pacjentów leczono memantyną w dawce 20 mg/dobę, a pozostałych 36 pacjentów nie poddano leczeniu przeciw demencji. Okres obserwacji wyniósł średnio (SD): 220,0 (67,5) dni w grupie leczonej inhibitorami ChE, 186,7 (96,2) dni w grupie otrzymującej memantynę i 232,9 (103,7) dni w grupie kontrolnej (nieleczonej), $p = 0,062$. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

	<p>Porównania między grupami wykazały, że pacjenci stosujący memantynę uzyskali istotnie statystycznie lepsze wstępne wyniki w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) w porównaniu do chorych leczonych inhibitorami ChE ($p < 0,001$) i nieleczonych ($p < 0,001$). Pacjenci leczeni memantyną uzyskali istotnie statystycznie niższy współczynnik zmienności czasu wykonywania kroku w porównaniu do chorych leczonych inhibitorami ChE (Średnia \pm SD: $4,2 \pm 2,4\%$ vs $5,8 \pm 4,2\%$, $p = 0,01$) po rozpoczęciu leczenia, ale nie w porównaniu do grupy kontrolnej (Średnia \pm SD: $4,2 \pm 2,4\%$ vs $5,4 \pm 5,7\%$, $p = 0,176$). Ponadto, pacjenci leczeni memantyną uzyskali istotnie statystycznie większą redukcję współczynnika zmienności czasu wykonywania kroku w porównaniu do chorych leczonych inhibitorami ChE ($-1,90\%$ vs $0,93\%$, $p = 0,01$).</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują, że memantyna pozytywnie wpływa na chód pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera i podobnymi schorzeniami o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, zwiększając ich bezpieczeństwo.</p>
[111] Beuachet i wsp. 2011	<p>W badaniu uczestniczyło 17 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, którzy rozpoczęli leczenie memantyną w dawce 20 mg/dobę oraz 32 chorych nieleczonych. Okres obserwacji wyniósł średnio 211,0 (SD: 78,2) dni w grupie leczonej memantyną i 211,0 (SD: 108,9) dni w grupie kontrolnej (nieleczonej), $p = 0,59$. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W grupie leczonej memantyną średnia (\pmSD) w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) wyniosła 14,5 (4,2) punktu przed rozpoczęciem leczenia i uległa poprawie do 15,4 (5,9) punktu w okresie obserwacji, różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,44$). Natomiast, w grupie nieleczonej średnia (\pmSD) w skali MMSE wyniosła 23,2 (5,3) punktu przed rozpoczęciem leczenia i wyniosła 23,1 (5,3) punktu w okresie obserwacji, różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,31$). Porównywane grupy różniły się istotnie statystycznie wynikami uzyskanymi w skali MMSE, zarówno wstępnymi ($p < 0,001$), jak i uzyskanymi po okresie obserwacji ($p < 0,001$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W grupie leczonej memantyną średnia (\pmSD) czasu wykonywania kroku wyniosła 1491,1 (541,9) ms przed rozpoczęciem leczenia i uległa redukcji do 1313,4 (244,3) ms w okresie obserwacji, różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,15$). Natomiast, w grupie nieleczonej średnia (\pmSD) czasu wykonywania kroku 1308,9 (185,6) ms przed rozpoczęciem leczenia i wzrosła do 1338,1 (317,6) ms w okresie obserwacji, różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,98$). Porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie wynikami uzyskanymi w odniesieniu do czasu wykonywania kroku, zarówno wynikami wstępnymi ($p = 0,34$), jak i uzyskanymi po okresie obserwacji ($p = 0,90$).</p> <p>Natomiast, w grupie leczonej memantyną średnia (\pmSD) współczynnika zmienności czasu wykonywania kroku wyniosła 6,3% (6,1) przed rozpoczęciem leczenia i uległa redukcji do 3,6% (1,3) w okresie obserwacji, różnica była istotna statystycznie ($p = 0,04$). Natomiast, w grupie nieleczonej średnia (\pmSD) współczynnika zmienności czasu wykonywania kroku 4,9% (2,4) przed rozpoczęciem leczenia i wzrosła do 6,0% (6,4) w okresie obserwacji, różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,67$). Porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie wynikami uzyskanymi w odniesieniu do czasu wykonywania kroku, zarówno wynikami wstępnymi ($p = 0,98$), jak i uzyskanymi po okresie obserwacji ($p = 0,31$).</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują, że pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu uzyskują korzyści z leczenia memantyną w postaci poprawy wyników w skali MMSE oraz redukcji zmienności parametrów chodu, zwiększając tym samym ich bezpieczeństwo.</p>
[112] Riepe i wsp. 2006, [113] Riepe i wsp. 2007	<p>W badaniu uczestniczyło 95 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu (populacja ITT), którzy przez maksymalnie 24 tygodnie byli leczeni rywastygminą w dawce 6-12 mg/dobę, a następnie rozpoczęli terapię skojarzoną, kontynuując dotychczasowe leczenie rywastygminą i rozpoczynając leczenie z zastosowaniem memantyny w dawce 20 mg/dobę (dawkę stopniowo zwiększano o 5 mg co tydzień) przez kolejne 12 tygodni. Historyczną grupę kontrolną stanowiło 235 pacjentów uczestniczących w innym badaniu. Czas trwania terapii skojarzonej wyniósł średnio 79,2 (SD: 16,71) dni, mediana 84 dni. Średnia dobowa dawka rywastygminy wyniosła 6,79 mg, 79/95 (83,2%) chorych otrzymywał dawkę 6 mg/dobę, natomiast średnia dobowa dawka memantyny wyniosła 18,95 mg, 85/95 (89,5%) pacjentów otrzymywało dawkę 20 mg/dobę</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W sumie 86/95 (90,5%) chorych ukończyło udział w badaniu.</p> <p>Po upływie 12 tygodni leczenia z zastosowaniem terapii skojarzonej rywastygmina + memantyna uzyskano następujące wyniki [średnia \pm SD, mediana punkty], analiza LOCF:</p> <p>w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale</i>) N=90: wartości wstępne: $27,8 \pm 9,91$, 27, zmiana względem wartości wstępnych: $1,7 \pm 5,64$, 2, $p = 0,0045$, w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) N=88: wartości wstępne: $17,0 \pm 3,13$, 18, zmiana względem wartości wstępnych: $1,2 \pm 3,87$, 1, $p = 0,0052$, w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>) N=90: wartości wstępne: $4,6 \pm 0,74$, 5, zmiana względem wartości wstępnych: $0,1 \pm 0,64$, 0, $p = 0,2520$, w skali ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living</i>) N=89: wartości wstępne: $47,2 \pm 19,03$, 49, zmiana względem wartości wstępnych: $-0,8 \pm 6,30$, 0, $p = 0,2559$.</p> <p>Po upływie 12 tygodni leczenia z zastosowaniem terapii skojarzonej rywastygmina + memantyna uzyskano następujące wyniki [średnia \pm SD, mediana punkty], analiza OC:</p> <p>w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale</i>) N=83: wartości wstępne: $27,9 \pm 9,89$, 27, zmiana względem wartości wstępnych: $1,7 \pm 5,64$, 2, $p = 0,0067$, w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) N=81: wartości wstępne: $18,0 \pm 4,98$, 18, zmiana względem wartości wstępnych: $1,2 \pm 3,89$, 1, $p = 0,0081$, w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>) N=83: wartości wstępne: $4,6 \pm 0,74$, 5, zmiana względem wartości wstępnych: $0,1 \pm 0,61$, 0, $p = 0,3724$, w skali ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living</i>) N=83: wartości wstępne: $47,1 \pm 19,23$, 49, zmiana względem wartości wstępnych: $-0,7 \pm 6,10$, 0, $p = 0,2842$.</p> <p>Ponadto, w badaniu wykazano, że grupa leczona z zastosowaniem terapii skojarzonej uzyskała istotnie statystycznie lepsze wyniki w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej ($p < 0,0001$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	<p>Rezygnacje z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych dotyczyły 4/95 (4,2%*) pacjentów. Siedem ciężkich działań niepożądanych odnotowano u 6/95 (6,3%*) pacjentów, z zastosowanym leczeniem prawdopodobnie było związanych dwa z nich 2/95 (2,1%*).</p> <p>Działania niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów przedstawiono poniżej [n (%): działania niepożądane ogółem 30 (31,6), zaburzenia układu nerwowego 10 (10,5), zaburzenia żołądka i jelit 8 (8,4), zaburzenia psychiczne 6 (6,3), zakażenia i zarażenia pasożytnicze 4 (4,2), zaburzenia naczyniowe 4 (4,2), zaburzenia ucha i błędnika 2 (2,1), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach 2 (2,1), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 2 (2,1),</p> <p>Działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowaniem memantyny: [n (%): działania niepożądane ogółem 9 (9,5), zaburzenia układu nerwowego 1 (1,1), zaburzenia żołądka i jelit 4 (4,2), zaburzenia psychiczne 3 (3,2),</p> <p>Działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowaniem rywastygminy: [n (%): działania niepożądane ogółem 3 (3,2), zaburzenia układu nerwowego 1 (1,1),</p> <p>Działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowaniem terapii skojarzonej: [n (%): działania niepożądane ogółem 5 (5,3), zaburzenia układu nerwowego 2 (2,1), zaburzenia żołądka i jelit 4 (4,2), zaburzenia psychiczne 1 (1,1), zaburzenia ucha i błędnika 1 (1,1).</p> <p>Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych pacjentów.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu stosujący terapię skojarzoną z zastosowaniem memantyny i rywastygminy uzyskali istotną statystycznie poprawę w wynikach w skalach MMSE i ADAS-cog oceniających zdolności poznawcze. Ponadto, terapia skojarzona była dobrze tolerowana przez pacjentów i bezpieczna.</p>
<p>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej</p>	
<p>[114] Holthoff i wsp. 2013, [115] Holthoff i wsp. 2011, [116] NCT00804271</p>	<p>Do fazy przesiewowej zgłosiło się 487 pacjentów. Populacja bezpieczeństwa N=451, populacja FAS N=397, populacja PPS N=319.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Rezygnacje z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności/ postępu choroby 1/487 (0,2%*).</p> <p>Ocena w skali ROSA (ang. <i>Relevant Outcome Scale for Alzheimer's</i>) [średnia zmiana ± SD] w 12. tygodniu w populacji FAS:</p> <p>Stadium wczesne (MMSE Q1 – Q3: 21-26), n=154: ogółem 0,58 ± 12,62, p=0,5663; F1 -0,07 ± 9,83, p=0,9282, F2 0,66 ± 4,36, p=0,0641</p> <p>Stadium umiarkowane (MMSE Q1 – Q3: 16-22), n=161: ogółem 4,47 ± 19,82, p=0,0048; F1 2,87 ± 15,01, p=0,0162, F2 1,60 ± 7,75, p=0,0098</p> <p>Stadium późne (MMSE Q1 – Q3: 8-16), n=59: ogółem 5,15 ± 16,63, p=0,0205; F1 3,45 ± 13,28, p=0,0508, F2 1,71 ± 6,86, p=0,0608</p> <p>Ogółem, n=374: ogółem 2,98 ± 16,76, p=0,0007; F1 1,75 ± 12,89, p=0,0089, F2 1,23 ± 6,41, p=0,0002</p> <p>F1 (ocena zdolności poznawczych, komunikacji, sprawności w wykonywaniu czynności codziennych, jakości życia, obciążenia opiekuna) – punkty 1-6 i 12-16, F2 (ocena zachowania) – punkty 7-11.</p> <p>U pacjentów w stadium wczesnym choroby Alzheimera statystycznie istotne zmiany obserwowano w przypadku: punktu 4. (oceniającego zdolność do rozumienia) p=0,0365; punktu 10. (oceniającego poczucie niepewności) p=0,0048; punktu 15. (oceniającego jakość życia) p=0,0434.</p> <p>U pacjentów w stadium umiarkowanym choroby Alzheimera statystycznie istotne zmiany obserwowano w przypadku: punktu 4. i 5. (oceniających zdolność komunikacji) p=0,0217 i p=0,0002; punktu 7. i 8. (oceniających zachowanie) p=0,0161 i p=0,0004; punktu 12. (oceniającego sprawność w wykonywaniu codziennych czynności) p=0,0480.</p> <p>U pacjentów w stadium późnym choroby Alzheimera statystycznie istotne zmiany obserwowano w przypadku: punktu 8. (oceniającego niepokój) p=0,0099; punktu 13. (oceniającego czujność) p=0,0002.</p> <p>Ocena w skali ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive</i>) [średnia zmiana ± SD] w 12. tygodniu w populacji FAS:</p> <p>Stadium wczesne n=153, 2,1 ± 5,4, p<0,0001; Stadium umiarkowane n=156, 1,5 ± 5,8, p=0,0018</p> <p>Ocena w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) [średnia zmiana ± SD] w 12. tygodniu w populacji FAS:</p> <p>Stadium wczesne n=93, -0,4 ± 6,8, p=0,5611; Stadium umiarkowane n=107, -1,6 ± 10,7, p=0,1292; Stadium późne n=52, 0,8 ± 13,3, p=0,6642</p> <p>Ocena w skali DAD (ang. <i>Disability Assessment for Dementia</i>) [średnia zmiana ± SD] w 12. tygodniu w populacji FAS:</p> <p>Stadium wczesne n=143, -0,5 ± 9,9, p=0,5106; Stadium umiarkowane n=162, -0,3 ± 16,8, p=0,8325; Stadium późne n=56, -2,1 ± 15,8, p=0,3281</p> <p>Ocena w skali SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>) [średnia zmiana ± SD] w 12. tygodniu w populacji FAS:</p> <p>Stadium umiarkowane n=154, 1,6 ± 8,6, p=0,0223; Stadium późne n=56, -3,6 ± 16,1, p=0,1013.</p> <p>Wpływ memantyny na wyniki uzyskane w skali ROSA oceniono jako niewielkie u pacjentów z umiarkowanym i późnym stadium choroby Alzheimera oraz stwierdzono brak wpływu na u pacjentów z wczesnym stadium choroby Alzheimera.</p> <p>W skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) w przypadku większości pacjentów stwierdzono minimalną poprawę lub brak zmian. Nie odnotowano zmian ocenionych jako bardzo duża poprawa lub bardzo duże pogorszenie. Oceny dokonano po 12 tygodnia trwania badania wśród pacjentów z populacji FAS.</p> <p>Stadium wczesne N=154: CGI-C 1, 2, 3 – n=89 (57,8%); CGI-C 4 – n=50 (32,5%); CGI-C 5, 6, 7 – n=15 (9,7%)</p> <p>Stadium umiarkowane N=154: CGI-C 1, 2, 3 – n=71 (44,1%); CGI-C 4 – n=68 (42,2%); CGI-C 5, 6, 7 – n=22 (13,7%)</p> <p>Stadium późne N=59: CGI-C 1, 2, 3 – n=28 (47,5%); CGI-C 4 – n=19 (32,2%); CGI-C 5, 6, 7 – n=12 (20,3%)</p> <p>[CGI-C1 – bardzo duża poprawa, CGI-2 – duża poprawa, CGI-3 – minimalna poprawa, CGI-4 – brak zmian, CGI-5 – minimalne pogorszenie, CGI-6 – duże pogorszenie, CGI-7 – bardzo duże pogorszenie].</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych - 48/487 (9,9%) pacjentów, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych występujących</p>

	<p>w trakcie terapii (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>; TEAE) - 42 (9,3%) pacjentów, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (TEAE) prawdopodobnie związanych z zastosowaniem leczeniem - 27 (6,0%) pacjentów.</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 165 (37%) pacjentów (N=451), ≥ 1 działanie niepożądane (TEAE) wystąpiło u 154 (34%) pacjentów, działania niepożądane (TEAE) prawdopodobnie związane z zastosowaniem leczeniem wystąpiły u 77 (17%) pacjentów, najczęstszymi były: zawroty głowy, zawroty głowy typu błędnikowego, pobudzenie i ból głowy. Większość działań niepożądanych (TEAE) było łagodnych w nasileniu u 52 (11,5%) pacjentów, umiarkowanych w nasileniu u 69 (15,3%) pacjentów i poważnych (ang. <i>severe</i>) u 33 (7,3%) pacjentów. Ciężkie działania niepożądane (TEAE) odnotowano u 38 (8,4%) pacjentów, u 5 (1,1%) z nich ciężkie działania niepożądane były prawdopodobnie związane z zastosowaniem leczeniem. Odnotowano 1 zgon z powodu obrzęku płuc, zgon nie był związany z prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Najczęściej występujące (u $\geq 1,5\%$ pacjentów) działania niepożądane związane z terapią (TEAE) [n (%)], N=451: Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego 61 (13,5), zawroty głowy 21 (4,7), ból głowy 11 (2,4), zaburzenia psychiczne 45 (10,0), pobudzenie 14 (3,1), agresja 10 (2,2), dezorientacja 9 (2,0), depresja 9 (2,0), niepokój 7 (1,6), zaburzenia ogólne i w miejscu podania 23 (5,1), zmęczenie 8 (1,8), zaburzenia żołądkowo-jelitowe 20 (4,4), nudności 8 (1,8), zaburzenia naczyniowe 18 (4,0), nadciśnienie 11 (2,4), zaburzenia ucha i błędnika 15 (3,3), zawroty głowy typu błędnikowego 15 (3,3), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek przyległych 15 (3,3), zakażenia i zapożyczenia 13 (2,9), zaburzenia metabolizmu i odżywiania 13 (2,9), zranienia, zatrucia lub powikłania 11 (2,4), zaburzenia serca 9 (2,0), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 8 (1,8). Stwierdzono ≥ 1 klinicznie istotną zmianę w wynikach badań laboratoryjnych u 4 pacjentów.</p>
WNIOSKI	<p>Terapia memantyną była bezpieczna i dobrze tolerowana. Średnie zmiany oceniane z zastosowaniem skali ADAS-cog wykazały trend w kierunku pogorszenia u pacjentów w stadium wczesnym lub umiarkowanym choroby Alzheimerera. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian, gdy oceny dokonywano za pomocą skal: SIB, NPI i DAD. W skali CGI-C odnotowano minimalną poprawę lub brak zmian u większości pacjentów. Skala ROSA okazała się użyteczna w codziennej praktyce w ocenie efektów leczenia z zastosowaniem memantyny u pacjentów z umiarkowanym późnym stadium choroby Alzheimerera.</p>
[117] Herrmann i wsp. 2011, [118] Benhabib i wsp. 2013, [119] NCT00401167	<p>Do badania włączono 31 pacjentów (populacja ITT). Z udziału w badaniu zrezygnowało 7 (22,6%*) pacjentów ogółem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Ocena pobudzenia/ agresji w subskali NPI-NH (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home</i>) istotnie statystycznie zmniejszyła się po 3 miesiącach leczenia: z $6,61 \pm 3,25$ do $4,77 \pm 4,19$ [średnia \pm SD], N=31, p=0,014. Podobnie było w przypadku ocen: ocena w skali NPI-NH z $31,13 \pm 18,94$ do $23,06 \pm 20,23$ [średnia \pm SD], N=31, p=0,010, odnotowano również spadek w subskali NPI-NH oceniającej obciążenie opiekuna p=0,009, ocena w skali CMAI (ang. <i>Cohen Mansfield Agitation Inventory</i>): z $64,13 \pm 19,58$ do $55,45 \pm 20,32$ [średnia \pm SD], N=31, p=0,001 (spadek odnotowano również w subskali CMAI oceniającej nasilenie: fizycznej agresji p=0,001, fizycznego pobudzenia (nieagresywnego) p=0,008, werbalnej agresji p=0,011, werbalnego pobudzenia (nieagresywnego) p=0,029), ocena w skali M-NCAS (ang. <i>Modified Nursing Care Assessment Scale</i>): z $130,66 \pm 20,05$ do $120,21 \pm 21,32$ [średnia \pm SD], N=31, p=0,005 ocena konieczności stosowania leków psychotropowych: z $2,50 \pm 4,19$ do $0,96 \pm 1,37$ [średnia \pm SD], N=28, p=0,046.</p> <p>Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w okresie 3 miesięcy leczenia zmian w przypadku ocen: ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>): z $8,74 \pm 6,71$ do $8,32 \pm 7,33$ [średnia \pm SD], N=31, ocena w skali ADCS-ADL_{sev} (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for severe AD</i>): z $12,90 \pm 8,67$ do $11,94 \pm 9,11$ [średnia \pm SD], N=31, ocena w skali QUALID (ang. <i>Quality of Life in Late-Stage Dementia</i>): z $21,29 \pm 6,22$ do $21,71 \pm 7,49$ [średnia \pm SD], N=31.</p> <p>W skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) u 48% pacjentów stwierdzono poprawę wyniku (dużą lub minimalną), a u 52% pacjentów nie stwierdzono zmian lub doszło do pogorszenia wyniku (minimalnego lub dużego). Wpływ memantyny pozostał istotny statystycznie również po uwzględnieniu zmiennej – stosowanie inhibitorów ChE (p=0,016). W populacji OCA (ang. <i>Observed Cases Analysis</i>) pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu uzyskano podobne wyniki, N=24: ocena pobudzenia/ agresji w subskali NPI-NH p=0,016, ocena w skali M-NCAS p=0,008.</p> <p>W skali CGI-C u 54% pacjentów stwierdzono poprawę wyniku (dużą lub minimalną), a u 46% pacjentów nie stwierdzono zmian lub doszło do pogorszenia wyniku (minimalnego lub dużego).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Populacja bezpieczeństwa N=31.</p> <p>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych – 1 (3,2%*) pacjentów, odnotowano 4 zgony (12,9%*), które nie były związane z zastosowanym leczeniem. Odnotowano ≥ 1 działanie niepożądane u 14 (45,2%*) pacjentów. Najczęściej występujące działania niepożądane [n (%)], N=31: Senność 5 (16,1), problemy skórne (owrzodzenie, wysypka) 4 (12,9), upadek 3 (9,7), spadek masy ciała/ utrata apetytu 3 (9,7), wzrost pobudzenia 3 (9,7), zaburzenia żołądkowo-jelitowe 2 (6,5).</p>
WNIOSKI	<p>Stosowanie memantyny przez 3 miesiące wpłynęło na istotną statystycznie redukcję pobudzenia/ agresji u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimerera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Ponadto, u około połowy pacjentów stwierdzono poprawę wyników z zastosowaniem skali CGI-C. W badaniu odnotowano również istotne statystycznie zmniejszenie obciążenia opiekunów oraz konieczności stosowania leków psychotropowych w celu zmniejszenia pobudzenia pacjentów. Memantyna była również dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
[120] Schulz i wsp. 2011, [121] NCT00624026	<p>Populacja bezpieczeństwa SES (ang. <i>Safety Evaluation Set</i>) objęła 97 pacjentów. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>) – 92 pacjentów i w populacji PPS (ang. <i>Per Protocol Set</i>) – 81 pacjentów. Z udziału w badaniu zrezygnowało 6 (6,2%*) pacjentów ogółem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnował 1 (1,03%*) pacjent z powodu braku skuteczności leczenia.</p>

	<p>Średnia zmiana (\pm SD) ogólnej oceny w skali CERAD-NP (ang. <i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Battery</i>) wyniosła 5,9 (\pm 8,8) w 12. tygodniu leczenia w populacji FAS i była istotnie statystycznie większa (p<0,0001) względem fazy wstępnej. Średnia zmiana (\pm SD) ogólnej oceny w skali CERAD-NP uległa istotnej statystycznie poprawie i wyniosła 3,3 \pm 6,1 (p<0,0001) już w 4. tygodniu leczenia i utrzymała się w 16. tygodniu trwania badania – w fazie wypłukiwania (4,4 \pm 8,0; p<0,0001). Wyniki w populacji PPS były podobne. W ramach oceny skuteczności leczenia memantyną oceniano średnią zmianę (\pm SD) w wynikach uzyskanych przez pacjentów w 12. i w 16. tygodniu względem fazy wstępnej (populacja FAS):</p> <p>ogólna ocena w skali CERAD-NP: 5,9 \pm 8,8 (N=92) p<0,0001 i 4,4 \pm 8,0 (N=87) p<0,0001, ocena w skali CERAD-NP dotycząca werbalnej płynności: 0,8 \pm 3,0 (N=92) p=0,0065 i 0,8 \pm 0,8 (N=88) p=0,0039, ocena w skali MBNT (ang. <i>Modified Boston Naming Test</i>): 1,1 \pm 1,8 (N=92) p<0,0001 i 0,9 \pm 1,8 (N=88) p<0,0001, ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>): 2,4 \pm 3,2 (N=92) p<0,0001 i 2,1 \pm 3,3 (N=88) p<0,0001, ocena zdolności konstrukcyjnych: konstrukcyjnej praktyki: 0,3 \pm 2,2 (N=92) p=0,0917 i -0,20 \pm 2,1 (N=88) p=0,1965 i przypominania sobie figur: 0,9 \pm 2,4 (N=91) p=0,0002 i 0,5 \pm 2,3 (N=87) p=0,0258, ocena pamięci: zapamiętywania listy słów: 1,9 \pm 3,2 (N=91) p<0,0001 i 1,4 \pm 3,5 (N=87) p=0,0002, przypominania sobie listy słów: 0,5 \pm 1,3 (N=92) p=0,0002 i 0,4 \pm 1,5 (N=87) p=0,0083, rozpoznawania słów z listy: 1,3 \pm 3,3 (N=92) p=0,0001 i 1,0 \pm 3,3 (N=87) p=0,0021, ocena w skali FLCI (ang. <i>Functional Communication Language Inventory</i>): 4,4 \pm 6,8 (N=92) p<0,0001 i 3,6 \pm 7,0 (N=88) p<0,0001, ocena w skali ADCS-ADL₁₉ (ang. <i>19-item Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory</i>): 0,7 \pm 5,0 (N=92) p=0,1026 i 0,1 \pm 5,5 (N=88) p=0,4459, ocena w skali PVFT S-words (ang. <i>Phonemic Verbal Fluency Test</i>): 1,2 \pm 2,8 (N=92) p<0,0001 i 0,9 \pm 3,2 (N=88) p=0,0036, Wyniki w populacji PPS były podobne, z wyjątkiem: oceny zdolności dotyczących konstrukcyjnej praktyki 0,5 \pm 2,0 p=0,0151.</p> <p>Ocena w skali CGI-C również wykazała poprawę w 12. i w 16. tygodniu trwania badania (populacja FAS): w 12. tygodniu 54,7% pacjentów wykazało poprawę, 37,2% pacjentów - stabilizację, a 8,1% pacjentów – pogorszenie, w 16. tygodniu 39,5% pacjentów wykazało poprawę, 30,2% pacjentów - stabilizację, a 30,2% pacjentów – pogorszenie.</p> <p>Analiza post hoc w populacji FAS wykazała, że pacjenci z łagodniejszą postacią choroby Alzheimera odnoszą większe korzyści od tych z cięższą postacią. Średnia zmiana (\pm SD) ogólnej oceny w skali CERAD-NP wyniosła: 4,1 \pm 7,6 (n=21) p=0,0104 w 12. tygodniu leczenia i 2,7 \pm 8,4 (n=19) p=0,0892 w 16. tygodniu trwania badania wśród pacjentów, którzy w fazie wstępnej uzyskali <15 punktów w skali MMSE oraz wyniosła: 6,4 \pm 9,1 (n=71) p<0,0001 w 12. tygodniu leczenia i 4,8 \pm 7,9 (n=68) p<0,0001 w 16. tygodniu trwania badania wśród pacjentów, którzy w fazie wstępnej uzyskali \geq15 punktów w skali MMSE.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Populacja bezpieczeństwa (SES) N=97.</p> <p>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w czasie terapii (ang. <i>Treatment-Emergen Adverse Event</i>; TEAE) – 3 (3,1%) pacjentów: nadciśnienie 1 (1), biegunka 1 (1), dreszcze, gorączka i dezorientacja 1 (1), jedynie biegunka była prawdopodobnie wywołana przez zastosowane leczenie. Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane (TEAE) odnotowano u 3 (3,1%) pacjentów: omdlenie 1 (1), odwodnienie 1 (1), ostra białaczka szpikowa 1 (1), żadne z ciężkich działań niepożądanych nie było wywołane zastosowanym leczeniem. Odnotowano 1 (1) zgon spowodowany ostrą białaczką szpikową.</p> <p>Najczęściej występujące (u \geq2% pacjentów) działania niepożądane (TEAE) [n (%)], N=97: \geq1 działanie niepożądane TEAE 38 (39,2), zmęczenie 6 (6,2), jadłowstręt 4 (4,1), zapalenie nosogardzieli 4 (4,1), nudności 4 (4,1), pobudzenie 2 (2,1), bóle stawów 2 (2,1), dezorientacja 2 (2,1), mialgia 2 (2,1), depresja 2 (2,1), grypa 2 (2,1), nieżyt nosa 2 (2,1), omdlenie 2 (2,1), zawroty głowy typu błędnikowego 2 (2,1).</p> <p>Większość działań niepożądanych (TEAE) było łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu, u 13 (14,4%) pacjentów działania niepożądane (TEAE) były prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem: zmęczenie 4 (4,1), nudności 3 (3,1), jadłowstręt 3 (3,1), pobudzenie 2 (2,1). Nie odnotowano istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych oraz w parametrach życiowych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki uzyskane w badaniu wykazały skuteczność memantyny widoczną w istotnej statystycznie poprawie oceny w skali CERAD-NP oraz w skali FLCI w 12. tygodniu leczenia względem wyników z fazy wstępnej badania u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Poprawę zdolności poznawczych i komunikacyjnych pacjentów obserwowano już w 4. i 8. tygodniu leczenia. Ponadto, utrzymała się ona w 16. tygodniu trwania badania, czyli po 4 tygodniowej fazie wypłukiwania. Stwierdzono również poprawę sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności ocenianą w skali ADCS-ADL₁₉, większość pacjentów doświadczyła również poprawy lub stabilizacji stanu zdrowia ocenianych w skali CGI-C. Dodatkowo, leczenie memantyną było bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów.</p>
<p>[122] Paskavitz i wsp. 2006</p>	<p>Do badania włączono 56 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, wyniki dostępne były dla 51 pacjentów uwzględnionych w populacji PPA, 5 (8,9%*) pacjentów wykluczono z badania ze względu na nieukończenie testów.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W trakcie 10 tygodni leczenia memantyną w dawce 20 mg/dobę uzyskano następujące wyniki: w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) [średnia \pm SD; punkty]: ogółem N=51: faza wstępna 19,21 \pm 5,09, po 10 tygodniach 18,79 \pm 5,22, pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie n=27: faza wstępna 17,39 \pm 4,41, po 10 tygodniach 18,17 \pm 5,29, pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie n=24: faza wstępna 20,85 \pm 5,20, po 10 tygodniach 19,35 \pm 5,21, w teście CLOX 1 (ang. <i>Executive Clock-Drawing Test 1</i>) [średnia \pm SD; punkty]: ogółem N=51: faza wstępna 6,18 \pm 3,74, po 10 tygodniach 7,55 \pm 2,96,</p>

	<p>pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie n=27: faza wstępna 5,33 ± 3,53, po 10 tygodniach 8,00 ± 2,75, pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie n=24: faza wstępna 7,13 ± 3,81, po 10 tygodniach 7,05 ± 3,16, w teście CLOX 2 (ang. <i>Executive Clock-Drawing Test 2</i>) [średnia ± SD; punkty]: ogółem N=51: faza wstępna 6,18 ± 3,74, po 10 tygodniach 7,55 ± 2,96, pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie n=27: faza wstępna 10,41 ± 2,71, po 10 tygodniach 10,85 ± 2,41, pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie n=24: faza wstępna 11,08 ± 3,28, po 10 tygodniach 10,92 ± 2,90.</p> <p>Leczenie memantyną nie wpłynęło istotnie statystycznie na wyniki pacjentów w skali MMSE (p=0,45), w przypadku grupy pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (p>0,05), ale w grupie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie odnotowano istotnie statystycznie gorszy (p=0,01) wynik względem fazy wstępnej. Leczenie memantyną w okresie 10 tygodni trwania badania istotnie statystycznie poprawiło wyniki pacjentów w teście CLOX 1 i 2 ogółem p=0,03 i w teście CLOX 1 p=0,008, ale nie w teście CLOX 2 p=0,68.</p> <p>Wyniki uzyskane przez pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie były istotnie statystycznie lepsze od tych uzyskanych przez pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie p=0,028 ogółem, pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie wykazali istotnie statystycznie lepsze wyniki w teście CLOX 1 p=0,004.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wykazały istotną statystycznie poprawę wyników pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, leczonych memantyną, uzyskanych w teście CLOX oceniającym zachowania kontrolowane przez płat czołowy. Natomiast, nie wykazano poprawy wyników w skali MMSE.</p>
[123] NCT00649220	<p>Do badania włączono 19 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, skuteczność oceniano w populacji ITT N=19. Z udziału w badaniu zrezygnowało 3 (15,8%*) pacjentów w okresie 20 tygodni trwania badania.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Maksymalna % redukcja dobowej dawki leków przeciwpsychotycznych oceniana w skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) względem wartości wcześniejszych wyniosła [średnia ± SD] N=19: -13,9 ± 13,58, redukcja nie była istotna statystycznie p=0,22626.</p> <p>% redukcja dobowej dawki leków przeciwpsychotycznych względem wartości wcześniejszych wyniosła [średnia ± SD]: w 8. tygodniu (N=16): -4,4 ± 5,53; w 12. tygodniu (N=14): -8,2 ± 12,38; w 16. tygodniu (N=13): -10,6 ± 13,49; w 20. tygodniu (N=15): -14,9 ± 15,05. Średnia zmiana oceny w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) wyniosła [średnia ± SD]: 0,9 ± 3,44 punktu.</p> <p>Średnia zmiana oceny w skali TE4D (ang. <i>Test for Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression</i>) – ogólna ocena demencji wyniosła [średnia ± SD]: w 4. tygodniu (N=18): -2,3 ± 7,64; w 8. tygodniu (N=17): -0,3 ± 5,31; w 12. tygodniu (N=16): -1,3 ± 4,48; w 16. tygodniu (N=16): 0,7 ± 5,39; w 20. tygodniu (N=17): 1,4 ± 4,20. Średnia zmiana oceny w skali TE4D (ang. <i>Test for Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression</i>) – ogólna ocena depresji wyniosła [średnia ± SD]: w 4. tygodniu (N=18): 2,5 ± 4,84; w 8. tygodniu (N=17): 1,6 ± 3,97; w 12. tygodniu (N=16): -0,1 ± 3,26; w 16. tygodniu (N=16): -0,2 ± 2,07; w 20. tygodniu (N=17): -0,4 ± 2,09. Średnia zmiana oceny w skali ADCS-ADLB19 (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living inventory</i>) wyniosła [średnia ± SD]: w 4. tygodniu (N=18): -0,7 ± 6,33; w 8. tygodniu (N=17): 2,2 ± 8,09; w 12. tygodniu (N=16): 3,8 ± 11,07; w 16. tygodniu (N=16): 3,8 ± 11,27; w 20. tygodniu (N=18): 2,4 ± 11,08. Średnia zmiana oceny w skali NOSGER (ang. <i>Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients</i>) wyniosła [średnia ± SD]: w 4. tygodniu (N=18): -0,4 ± 10,90; w 8. tygodniu (N=17): -2,1 ± 10,31; w 12. tygodniu (N=16): -5,4 ± 13,29; w 16. tygodniu (N=16): -8,4 ± 18,74; w 20. tygodniu (N=17): -7,9 ± 19,02. Średnia zmiana oceny w skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) wyniosła [średnia ± SD]: w 8. tygodniu (N=17): -1,5 ± 1,94; w 12. tygodniu (N=16): -1,7 ± 2,53; w 16. tygodniu (N=16): -1,2 ± 2,86; w 20. tygodniu (N=18): -1,4 ± 2,46.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnowało z powodu działań niepożądanych 3 (10,5%*) pacjentów. W trakcie badania odnotowano u 2 (10,53) pacjentów ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane. Najczęściej występujące (≥5% pacjentów) działania niepożądane [n (%)] N=19: ogółem 7 (36,8%*), biegunka 1 (5,26), uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu 1 (5,26), krwotok związany z hemoroidami 1 (5,26), nudności 1 (5,26), zmęczenie 2 (10,53), zapalenie jamy nosowo-gardłowej 1 (5,26), zakażenie dróg moczowych 1 (5,26), skręcenie stawu 1 (5,26), pobudzenie 1 (5,26), lęk 1 (5,26), bezsenność 1 (5,26), ospałość 1 (5,26), zaburzenia odżywiania związane ze snem 1 (5,26).</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują, że leczenie memantyną pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wiąże się z redukcją dobowej dawki leków przeciwpsychotycznych. Memantyna była dobrze tolerowana, wywołując pojedyncze działania niepożądane.</p>
[124] Wiener i wsp. 2011	<p>Do badania włączono 47 pacjentów (populacja bezpieczeństwa) ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, leczonych memantyną w dawce 20 mg/dobę przez 24 tygodnie (od 25. tygodnia do 48. tygodnia). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (N=40). Z udziału w badaniu zrezygnowało 2 (4,3%*) pacjentów.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Średnia zmiana ± SD w czasie pierwszych 1-24 tygodni leczenia inhibitorem ChE w porównaniu do kolejnych 24 tygodni (od 25. do 48. tygodnia) leczenia inhibitorem ChE w połączeniu z memantyną w poszczególnych testach neuropsychologicznych (N=40): - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) N=40: -0,15 ± 2,40 vs 0,48 ± 3,32, MD=0,63 [95% CI: -0,78; 2,03], p=0,374,</p>

	<p>- ocena w teście CVLT (ang. <i>California Verbal Learning Test</i>): próby 1-4 N=40: -0,08 ± 4,62 vs 0,30 ± 4,28, MD=1,38 [95% CI: -1,13; 3,88], p=0,274, przypomnienie po krótkim okresie czasu N=40: -0,13 ± 1,70 vs -0,10 ± 1,68, MD=0,03 [95% CI: -0,93; 0,98], p=0,958, przypomnienie po długim okresie czasu N=40: 0,15 ± 1,25 vs 0,15 ± 1,27, MD=0,00 [95% CI: -0,70; 0,70], p=1,000, rozpoznawanie N=40: -0,30 ± 3,76 vs 0,43 ± 4,21, MD=0,73 [95% CI: -1,49; 2,94], p=0,511, powtórzenia (ogółem, próby 1-4) N=40: -0,18 ± 1,74 vs 0,75 ± 2,05, MD=0,93 [95% CI: 0,05; 1,80], p=0,038, wtrącenia (przypominanie po długim/krótkim okresie czasu/swobodne) N=40: -0,35 ± 1,78 vs 0,78 ± 1,66, MD=1,13 [95% CI: 0,23; 2,02], p=0,015, - ocena w teście TMT (ang. <i>Trail-Making Test</i>): część A (liczba połączonych punktów) N=39: -0,15 ± 2,67 vs 0,03 ± 3,00, MD=0,18 [95% CI: -1,54; 1,90], p=0,834, część B (liczba połączonych punktów) N=25: -3,80 ± 4,95 vs 1,88 ± 4,72, MD=5,68 [95% CI: 2,63; 8,73], p=0,001, część A N=39: 0,3 ± 3,8 vs 0,1 ± 3,8, MD= -0,14 [95% CI: -2,45; 2,17], p=0,904, część B N=25: 26,9 ± 70,5 vs -27,2 ± 72,2, MD= 54,1 [95% CI: -111,7; 3,5], p=0,064, - ocena w teście SDMT (ang. <i>Symbol-Digit Modalities Test</i>) N=38: -0,97 ± 6,40 vs -0,79 ± 6,99, MD=0,18 [95% CI: -3,57; 3,94], p=0,921, - ocena w teście Token: N=40: -1,20 ± 3,09 vs -0,45 ± 3,40, MD=0,75 [95% CI: -1,11; 2,61], p=0,420, - ocena w teście Reporter's N=40: -0,35 ± 3,19 vs -0,60 ± 3,10, MD= -0,25 [95% CI: -1,89; 1,39], p=0,759, - ocena w teście BNT (ang. <i>Boston Naming Test</i>) N=40: -0,88 ± 2,75 vs 0,73 ± 3,05, MD=1,60 [95% CI: 0,13; 3,07], p=0,034, - ocena w teście COWAT (ang. <i>Controlled Oral Word Association</i>): ogółem: N=39: 0,26 ± 6,43 vs 2,33 ± 5,26, MD=2,08 [95% CI: -1,21; 5,36], p=0,208, litera F N=39: -0,15 ± 3,05 vs 1,18 ± 2,89, MD=1,33 [95% CI: -0,33; 3,00], p=0,113, litera A N=39: 0,28 ± 2,82 vs 0,49 ± 2,09, MD=0,21 [95% CI: -1,13; 1,54], p=0,758, litera S N=39: 0,13 ± 3,48 vs 0,67 ± 3,03, MD=0,54 [95% CI: -1,26; 2,34], p=0,548, - ocena w teście płynności N=39: 0,33 ± 3,53 vs -0,28 ± 2,68, MD= -0,62 [95% CI: -2,28; 1,05], p=0,460. Średnia zmiana ± SD w czasie pierwszych 1-24 tygodni leczenia inhibitorem ChE w porównaniu do kolejnych 24 tygodni (od 25. do 48. tygodnia) leczenia inhibitorem ChE w połączeniu z memantyną: - objętość mózgu: -1,10 ± 1,53 (N=33) vs -1,36 ± 2,40 (N=33), MD= -0,25 [95% CI: -1,41; 0,90], p=0,657, - objętość komorowa: 11,89 ± 9,80 (N=38) vs 9,79 ± 17,21 (N=38), MD= -2,27 [95% CI: -6,65; 2,10], p=0,299, - objętość lewej części hipokampa: -7,63 ± 10,47 (N=40) vs -7,05 ± 14,16 (N=40), MD=0,58 [95% CI: -6,60; 7,76], p=0,871, - objętość prawej części hipokampa: -10,80 ± 7,23 (N=40) vs -5,47 ± 11,96 (N=40), MD=5,33 [95% CI: 0,32; 10,34], p=0,038. Nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między okresem leczenia inhibitorem ChE, a okresem terapii skojarzonej (inhibitor ChE + memantyna) w zakresie zmian w objętości: mózgu, komorowej oraz lewej części hipokampa. Natomiast, terapia skojarzona sprawiła, że atrofia prawej części hipokampa postępowała istotnie statystycznie (p<0,05) wolniej. Podobnie, pacjenci stosujący terapię skojarzoną istotnie statystycznie (p<0,05) wolniej testy BNT i TMT (część B), ale istotnie statystycznie (p<0,05) gorzej test CVLT. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Z udziału w badaniu zrezygnował z powodu działań niepożądanych 1 (2,1%*) pacjent. Działania niepożądane (ogółem) występujące w trakcie terapii (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>; TEAE) odnotowano u 24 (51,1%) pacjentów. Dwoch (4,3%) pacjentów doświadczyło ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych. Nie odnotowano żadnego zgonu w czasie trwania badania. Najczęściej występujące (u ≥2% pacjentów) działania niepożądane [n (%)] N=47: Hipercholesterolemia 3 (6,4), ból stawów 2 (4,3), utrata apetytu 2 (4,3), depresja 2 (4,3), biegunka 2 (4,3), zmęczenie 2 (4,3), ból głowy 2 (4,3), nudności 2 (4,3), senność 2 (4,3), zakażenie dróg moczowych 2 (4,3), wymioty 2 (4,3).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania pokazały, że terapia skojarzona (inhibitor ChE + memantyna) istotnie statystycznie (p<0,05) skuteczniej chroniła hipokamp przed atrofią oraz pozwoliła zachować pacjentom ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu lepsze zdolności poznawcze w porównaniu z monoterapią inhibitorem ChE. Terapia skojarzona była również dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
<p>[125] Dantoinie i wsp. 2006, [126] NCT00234637</p>	<p>Do badania włączono 201 pacjentów w fazie I i 86 pacjentów w fazie II (populacja bezpieczeństwa) ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, leczonych rywastygminą w dawce 3-12 mg/dobę w fazie I przez 16 tygodni i rywastygminą + memantyną w dawce 20 mg/dobę przez 12 tygodni. Z udziału w badaniu zrezygnowało 24/202 (11,9%*) pacjentów w fazie I i 4/86 (4,7%*) pacjentów w fazie II. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Po zakończeniu fazy I badania (leczenie rywastygminą) u 93/201 (46,3%) pacjentów ogółem odnotowano poprawę (u 57* (28,4%) pacjentów) lub stabilizację (u 36* (17,9%) pacjentów) w oparciu o wyniki uzyskane w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>). Odpowiedź na leczenie ocenianą w skali MMSE odnotowano u 46,6% pacjentów wcześniej leczonych donepezylem i 46,4% pacjentów wcześniej leczonych galantaminą (p>0,05). Po zakończeniu fazy II badania (leczenie rywastygminą w skojarzeniu z memantyną) u 67/86 (77,9%) pacjentów ogółem odnotowano poprawę (u 44* (51,2%) pacjentów) lub stabilizację (u 23* (26,7%) pacjentów) w oparciu o wyniki uzyskane w skali MMSE. Istotnie statystycznie więcej pacjentów wcześniej leczonych galantaminą (n=38) odpowiedziało na leczenie oceniane w skali MMSE w</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

	<p>porównaniu do pacjentów wcześniej leczonych donepezylem (n=47): 84,2% vs 72,3%, p=0,047; poprawa: 57,9% vs 44,7%, stabilizacja 26,3% vs 27,7%, pogorszenie: 15,8% vs 27,7%. Po zakończeniu fazy I badania (leczenie rywastygminą) u 103* (51,3%) pacjentów odnotowano poprawę lub brak zmian w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression- Change</i>), a w fazie II (leczenie rywastygminą w skojarzeniu z memantyną) u 70/86 (81,4%) pacjentów odnotowano poprawę lub brak zmian w skali CGI-C.</p> <p>Średnia zmiana ± SD w wyniku uzyskana przez pacjentów:</p> <p>ogółem po zakończeniu fazy I N=201: w skali MMSE: -0,2 ± 2,5, w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>): -1,4 ± 9,2, w teście <i>Ten-point Clock-drawing</i>: -0,1 ± 2,7, w teście płynności językowej D-KEFS (ang. <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i>): -0,3 ± 2,7, w teście obciążenia opiekuna <i>Mini-Zarit</i>: 0,1 ± 0,1,</p> <p>pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu na fazie I N=115: w skali MMSE: 1,3 ± 2,2 (p<0,001), w skali NPI: -2,1 ± 9,7 (p<0,05), w teście <i>Ten-point Clock-drawing</i>: 0,0 ± 2,7, w teście płynności językowej D-KEFS: 0,0 ± 3,2, w teście obciążenia opiekuna <i>Mini-Zarit</i>: -0,1 ± 1,1,</p> <p>pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu na fazie II N=86: w skali MMSE: 1,2 ± 2,5 (p<0,001), w skali NPI: -0,8 ± 7,2, w teście <i>Ten-point Clock-drawing</i>: 0,5 ± 2,2, w teście płynności językowej D-KEFS: 0,5 ± 2,7 (p<0,05), w teście obciążenia opiekuna <i>Mini-Zarit</i>: -0,1 ± 0,6 (p<0,001).</p> <p>Pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu w fazie I uzyskali istotną statystycznie poprawę (p<0,05) w skali MMSE i NPI, natomiast, pacjenci, którzy ukończyli fazę II badania uzyskali istotną statystycznie poprawę (p<0,05) w skali MMSE i w teście płynności językowej D-KEFS i w teście obciążenia opiekuna <i>Mini-Zarit</i>.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnowało z powodu działań niepożądanych 15/201 (7,5%) pacjentów w fazie I i 1/86 (1,2%) pacjent w fazie II. W fazie I badania odnotowano 2/201 (1,0%*) zgony, niezwiązane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>W trakcie fazy I, leczenie rywastygminą, ≥1 działanie niepożądane odnotowano u 82/201 (40,8%) pacjentów, u 62/201 (32,3%) pacjentów działania niepożądane były prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>W trakcie fazy II, leczenie rywastygminą w skojarzeniu z memantyną, ≥1 nowe działanie niepożądane odnotowano u 5/86 (5,8%) pacjentów, u 1/86 (1,2%) pacjenta działania niepożądane było prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane odnotowano u 14/201 (7,0%) pacjentów w fazie I i u 1/86 (1,2%) pacjenta w fazie II; u 3/201 (1,5%*) pacjentów w fazie I ciężkie działania niepożądane były prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Najczęściej występujące (u ≥2% pacjentów) działania niepożądane [n (%)]:</p> <p>rywastygmina w średniej dawce 9,2 mg/dobę, faza I, N=201: nudności 30 (14,9), wymioty 9 (4,5), pobudzenie 8 (4,0), złe samopoczucie 8(4,0), jadłowstręt 7 (3,5), biegunka 7 (3,5), zawroty głowy 7 (3,5), osłabienie 5 (2,5),</p> <p>rywastygmina w średniej dawce 10,3 mg/dobę + memantyna w średniej dawce 19,0 mg/dobę, faza II, N=86: nudności 1 (1,2), wymioty 1 (1,2).</p> <p>Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych pacjentów.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania pokazały, że w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, u których donepezyl lub galantamina okazały się nieskuteczne, około połowa chorych (46,3% pacjentów) odpowiedziała na leczenie rywastygminą. Wśród pacjentów również nieodpowiadających na leczenie rywastygminą w monoterapii, zastosowano terapię skojarzoną rywastygminę z memantyną, w tej grupie 77,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie, uzyskując stabilizację stanu lub poprawę w testach zdolności poznawczych. Dodatkowo, terapia skojarzona była bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
<p>[127] Olin i wsp. 2010</p>	<p>Do badania włączono 117 pacjentów, 116 pacjentów uwzględniono w populacji bezpieczeństwa, u pacjentów zdiagnozowano chorobę Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, leczonych rywastygminą w dawce 3-12 mg/dobę (średnia: 7,8 mg/dobę, SD: 3,78 mg/dobę) w skojarzeniu z memantyną w dawce 20 mg/dobę (średnia: 19,4 mg/dobę (SD: 2,69 mg/dobę)) przez 26 tygodni (mediana: 180,0 dni (zakres: 1-211 dni), średnia: 142,8 dni (SD: 61,23 dni)). Z udziału w badaniu zrezygnowało 42/117 (64%) pacjentów.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Średnie zmiany w ocenach po upływie 26 tygodni leczenia wyniosły [średnia zmiana ± SD]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADCS-CGIC (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change</i>) dokonana przez opiekuna N=107: -0,5 ± 7,36 punktu, - ocena w skali ADCS-CGIC (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change</i>) dokonana przez pacjenta N=108: 0,7 ± 6,36 punktu, - ocena w skali ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living</i>) N=107: -2,9 ± 10,59 punktu. <p>Poprawę lub brak zmian w zdolnościach poznawczych odnotowano u 63,2% pacjentów, zachowaniu - u 71,1% pacjentów, ogólnym funkcjonowaniu - u 77,6% pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnowało z powodu działań niepożądanych 19/116 (16,4%) pacjentów, co najmniej 1 działanie niepożądane związane z terapią (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE</i>) wystąpiło u 95 (81,9%) pacjentów, co najmniej 1 ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane wystąpiło u 25 (21,6%) pacjentów. Odnotowano 1 zgon, który mógł być związany z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Najczęściej występujące (u ≥5% pacjentów) działania niepożądane związane z terapią (TEAE) [n (%)] N=116:</p> <p>nudności 31 (26,7), zawroty głowy 13 (11,2), wymioty 12 (10,3), biegunka 12 (10,3), upadek 11 (9,5), spadek masy ciała 9 (7,8), pobudzenie 9 (7,8), lęk 9 (7,8), depresja 9 (7,8), zakażenie dróg moczowych 8 (6,9), spadek apetytu 8 (6,9), bezsenność 8 (6,9), dezorientacja 7 (6,0), osłabienie 6 (5,2), kontuzja 6 (5,2), letarg 6 (5,2), senność 6 (5,2).</p> <p>Poważne (ang. <i>severe</i>) przypadki nudności (2,6%), wymiotów (2,6%).</p> <p>Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w EKG, niewielkie zmiany odnotowano w ciśnieniu krwi oraz masie ciała pacjentów, jedynie u kilku pacjentów raportowano klinicznie istotne zmiany ciśnienia</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	tętniczego krwi oraz u 3 (2,6%) pacjentów doszło do klinicznie istotnego wzrostu masy ciała, a u 14 (12,1%*) pacjentów doszło do klinicznie istotnego spadku masy ciała.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że terapia skojarzona memantyny z rywastygminą jest ogólnie dobrze tolerowana, wywołując zwykle łagodne działania niepożądane. Terapię skojarzoną cechuje również skuteczność, ponieważ u większości pacjentów nie doszło do pogorszenia stanu, a nawet doszło do poprawy zdolności poznawczych, zachowania i ogólnego funkcjonowania.
[128] Sultzer i wsp. 2010	Do badania włączono 17 pacjentów, 2 (11,8%*) z nich wykluczono (populacja PP) ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, leczonych memantyną w dawce 20 mg/dobę, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem w dawce 10mg/dobę przez 10 tygodnie. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Średnia zmiana ± SD [zakres] w wynikach pacjentów po 10 tygodniach leczenia: - ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>): 18,7 ± 4,4 [7 – 24], p=0,33, - ocena w skali DRS (ang. <i>Dementia Rating Scale</i>): 108,7 ± 12,6 [81 – 128], p=0,20, - ocena w skali NRS (ang. <i>Neurobehavioral Rating Scale</i>): 25,1 ± 8,9 [13 – 47], p=0,009 . Metaboliczna aktywność kory mózgu po 10 tygodniach leczenia memantyną była istotnie statystycznie (p<0,05) większa względem wartości z fazy wstępnej badania. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że zastosowanie memantyny w terapii skojarzonej z donepezylem w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu dało korzystne efekty w postaci wzrostu aktywności kory mózgu.
[129] Stamouli i wsp. 2011	Do badania włączono 2570 pacjentów. Z udziału w badaniu zrezygnowało 487 (18,9%) pacjentów ogółem. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia 31 (0,5%). Ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) [średnia, %]: w populacji ITT N=2442: faza wstępna 17,9; po 3 miesiącach leczenia 19,2 (p<0,001), po 6 miesiącach leczenia 19,7 (p<0,001) w populacji PPS N=2093: faza wstępna 17,8; po 3 miesiącach leczenia 19,1 (p<0,001), po 6 miesiącach leczenia 19,6 (p<0,001). W populacji ITT 67% pacjentów poprawiło wynik w skali MMSE, u 18,6% pacjentów nie zaszły zmiany, a u 14,4% pacjentów doszło do pogorszenia wyniku w skali MMSE, u 4,6% pacjentów doszło do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku ocenianego w skali MMSE po 6 miesiącach. Ocena w skali IADL (ang. <i>Activities of Daily Living</i>) [średnia, %]: w populacji ITT N=1859: faza wstępna 68,9; po 3 miesiącach leczenia 66,0 (p<0,001), po 6 miesiącach leczenia 64,3 (p<0,001) w populacji PPS N=1429: faza wstępna 69,5; po 3 miesiącach leczenia 66,6 (p<0,001), po 6 miesiącach leczenia 64,8 (p<0,001). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Populacja bezpieczeństwa N=2570. Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych 19 (0,7%) pacjentów, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do rezygnacji z udziału w badaniu były: pobudzenie (n=4), senność (n=2), zaparcia (n=2), nudności (n=2). ≥1 działanie niepożądane wystąpiło u 182 (7,1%) pacjentów. Poważne (ang. <i>severe</i>) działania niepożądane wystąpiły u 9 (0,35%) pacjentów: pobudzenie (n=1), bradykardia (n=1), zmiana stanu świadomości (n=2), wzburzenie (n=1), nudności i wzburzenie (n=1), niedociśnienie (n=1), odhamowanie (n=1), zgon (n=1). Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane wystąpiły u 2 (0,08%*) pacjentów: bradykardia (n=1), zgon (n=1). Zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występujące (u ≥1% pacjentów) działania niepożądane [n (%)], N=2570: zawroty głowy 37 (1,44), nudności 33 (1,28), ból głowy 23 (0,89), pobudzenie 20 (0,78), senność 8 (0,31), zaburzenia żołądkowo-jelitowe 6 (0,23), zaparcia 6 (0,23), wymioty 5 (0,19), zmęczenie 5 (0,19), ból brzucha 4 (0,16), zachwianie równowagi 4 (0,16), biegunka 4 (0,16), zawroty głowy typu błędnikowego 3 (0,12), utrata apetytu 3 (0,12), zaburzenia świadomości 3 (0,12), sedacja 3 (0,12), palpacje 2 (0,08), hipotonia 2 (0,8), bezsenność 2 (0,8), szumy w uszach 2 (0,8), drżenie 2 (0,8), suchość w ustach 2 (0,8).
WNIOSKI	Stosowanie memantyny istotnie statystycznie poprawiło wyniki uzyskiwane w skali MMSE z zakresu zdolności poznawczych u większości pacjentów z chorobą Alzheimera. Istotną statystycznie poprawę obserwowano również w sprawności pacjentów ocenianej w skali IADL. Memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów.
[130] Rainer i wsp. 2011	Do badania zarejestrowano 377 pacjentów. Z udziału w badaniu zrezygnowało 27 (7,2%) pacjentów ogółem. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Średnia dawka (± SD) memantyny w 4. tygodniu wyniosła 20,13 ± 5,34 mg/dobę, a w 4. miesiącu 21,15 ± 6,0 mg/dobę. Średni czas (± SD) trwania leczenia wyniósł 123,7 ± 41,1 dni. Średnia (± SD) ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) wyniosła: 11,75 ± 6,38 punktów w fazie wstępnej badania i 13,55 ± 6,80 punktów na zakończenie badania, u pacjentów, dla których dostępne były wyniki z fazy wstępnej oraz na zakończenie badania wykazano istotną statystycznie poprawę o 1,63 ± 6,38 punktów, p<0,001 . Średnia (± SD) ocena w skali ADL (ang. <i>Activities of Daily Living</i>) wyniosła: 11,13 ± 2,42 punktów w fazie wstępnej badania, 10,50 ± 2,37 punktów w 4. tygodniu i 10,00 ± 2,49 punktów na zakończenie badania, u pacjentów, dla których dostępne były wyniki z fazy wstępnej oraz na zakończenie badania wykazano istotną statystycznie poprawę o 1,08 ± 1,86 punktów, p<0,001 . Wyniki badań pacjentów leczonych po raz pierwszy przeciw chorobie Alzheimera z zastosowaniem memantyny i tych, którym zmieniono leczenie za pomocą inhibitorów ChE na terapię memantyną w

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

	<p>odniesieniu do oceny w skali MMSE i ADL były podobne w fazie wstępnej badania i na zakończenie badania uległy istotnej statystycznie poprawie $p < 0,001$. Poprawa była większa w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu do już leczonych $p < 0,05$.</p> <p>Średnia (\pm SD) ocena w skali CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression Severity</i>) wyniosła: $5,33 \pm 1,01$ punktów w fazie wstępnej badania, $5,16 \pm 1,06$ punktów w 4. tygodniu i $4,96 \pm 1,14$ punktów na zakończenie badania, u pacjentów, dla których dostępne były wyniki z fazy wstępnej oraz na zakończenie badania wykazano istotną statystycznie poprawę o $0,38 \pm 0,76$ punktów, $p < 0,001$.</p> <p>Ocena w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) uległa poprawie u 70% pacjentów (minimalnej u 36,0% pacjentów, dużej u 26,3% pacjentów, bardzo dużej u 7,7% pacjentów) na zakończenie badania, u 11,7% pacjentów nie stwierdzono zmian, a u 8,5% chorych doszło do pogorszenia stanu (brak danych dla 9,8% pacjentów). Już w 4. tygodniu stwierdzono dużą poprawę u 16,2% pacjentów, a u 0,5% chorych – bardzo dużą poprawę.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane odnotowano u 44 (11,7%) pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowanym leczeniem były [n (%): niepokój 10 (2,7*), zawroty głowy typu błędnikowego 9 (2,4*), ból głowy 6 (1,6*), pobudzenie 5 (1,3*), nudności 5 (1,3*), dezorientacja 4 (1,1*), zmęczenie 3 (0,8*), zaburzenia snu 3 (0,8*). Nie odnotowano żadnych ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wykazały, że leczenie memantyną istotnie statystycznie poprawia zdolności poznawcze, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności oraz ogólny stan pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Poprawę obserwowano zarówno wśród pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i już leczonych przeciw chorobie Alzheimera. W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano dobrą tolerancję leku przez pacjentów.</p>
[131] Schmidt i wsp. 2010	<p>Do badania zarejestrowano 53 pacjentów. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT. Z udziału w badaniu zrezygnowało 7 (13,2%*) pacjentów ogółem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wyniki badania wykazały, że po 16. tygodniach leczenia doszło do istotnej statystycznie poprawy zdolności poznawczych pacjentów w skali NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) o 4,6 punktu (średnia uległa redukcji z 15,6 do 11,0 punktów) $p = 0,045$ i o 0,42 punktu w skali NPI oceniającej obciążenie opiekuna (średnia uległa redukcji z 7,09 do 6,67 punktów) $p = 0,014$ oraz w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) o 1,2 punktu (średnia uległa redukcji z 16,8 do 18,0 punktów) $p = 0,018$. W skali IADL (ang. <i>Instrumental Activities of Daily Life</i>) nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian (średnia uległa redukcji z 5,5 do 5,7 punktów) $p = 0,475$. Ogólny stan pacjentów uległ istotnej statystycznie poprawie o 11,2% ($p = 0,003$) w ocenie samych chorych, o 13,3% ($p = 0,014$) w ocenie ich opiekunów, a obciążenie stresem zmniejszyło się o 12,1% ($p = 0,007$).</p> <p>Redukcji uległa również ocena nasilenia: depresji o 24,6%, zaburzeń motorycznych o 16,9%, pobudzenia/agresji, leku, apatii, odhamowania, zaburzeń apetytu i nawyków żywieniowych o 11,3%, omamów i urojeń o 9,4%.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W trakcie badania odnotowano 11 działań niepożądanych u 9 (17%) pacjentów. Zgłoszono 1 (1,9%*) ciężkie działanie niepożądane, ale niezwiązane z zastosowanym leczeniem oraz 1 (1,9%*) działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie poprawę zdolności poznawczych i sprawności w wykonywaniu codziennych czynności u pacjentów leczonych memantyną ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub umiarkowanie ciężką chorobą Alzheimera. Ogólny stan pacjentów również uległ istotnej statystycznie poprawie, zarówno w ocenie samych pacjentów, jak i ich opiekunów. Obciążenie opiekunów także oceniono jako istotnie zredukowane względem fazy wstępnej badania. Ponadto, memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
[132] Calabrese i wsp. 2007	<p>Do badania zarejestrowano 1845 pacjentów, skuteczność można było oszacować w populacji OC (ang. <i>Observed Cases</i>) liczącej 1580 pacjentów, 185 (10,1%) pacjentów przerwało leczenie memantyną przed upływem 6 miesięcy trwania badania. Średnia dawka (\pm SD) memantyny wyniosła 17,1 (5,8) mg/dobę po 3 miesiącach i 17,3 (5,8) mg/dobę po 6 miesiącach.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia zrezygnowało 52*/1845 (3,3%) pacjentów.</p> <p>Poprawę ocenianą w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) odnotowano u [n* (%)] N=1199: 818 (68,2) - poprawa o ≥ 1 punkt, 204 (17,0) – poprawa o 1-2 punkty, 412 (34,4) – poprawa o 3-6 punktów, 201 (16,8) – poprawa o > 6 punktów, stabilizację odnotowano u 115 (9,6) pacjentów. Po 6 miesiącach leczenia odnotowano istotny statystycznie wzrost oceny w skali MMSE o $2,5 \pm 4,5$ punktu [średnia \pm SD] z 15,4 do 17,9 punktu [średnia] $p < 0,0001$.</p> <p>Po 3 i 6 miesiącach leczenia z zastosowaniem memantyny odnotowano również istotną statystycznie poprawę ($p < 0,0001$) w skali NOSGER (ang. <i>Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients</i>) względem średnich wartości z fazy wstępnej badania [średnia zmiana]: pamięć: -0,8 i -1,1; skala IADL (ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living</i>): -0,6 i -0,9; skala ADL (ang. <i>Activities of Daily Living</i>): -0,3 i -0,6; nastroj: -1,1 i -1,5; zachowania społeczne: -0,8 i -1,3; zachowania destrukcyjne: -0,7 i -1,2.</p> <p>Istotną statystycznie poprawę ($p \leq 0,0001$) w skali NOSGER odnotowano również porównując wyniki uzyskane po 3 vs po 6 miesiącach leczenia memantyną.</p> <p>Po 6 miesiącach leczenia z zastosowaniem memantyny odnotowano również istotną statystycznie poprawę ($p < 0,0001$) w skali EMD (niem. <i>Explorationmodul Demenz</i>) względem średnich wartości z fazy wstępnej badania w ocenie opiekuna w odniesieniu do poprawy zdolności poznawczych oraz sprawności w wykonywaniu codziennych czynności: z 8,7 do 7,4 punktu [średnia].</p> <p>W przypadku oceny dokonanej przez opiekuna w zakresie: zdolności poznawczych (z 5,0 do 4,4 punktu [średnia]), sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (z 3,8 do 3,0 punktu [średnia]), samoświadomości pacjentów (z 0,8 do 0,9 punktu [średnia]), nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ($p > 0,05$). Natomiast, w ocenie samych pacjentów nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie zmian ($p > 0,05$), w zakresie: zdolności poznawczych oraz sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (z 6,2 do 5,5 punktu [średnia]), zdolności poznawczych (z 3,4 do 3,1 punktu [średnia]), sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (z 2,8 do 2,4 punktu [średnia]), samoświadomości pacjentów (z 0,9 do 0,9 punktu [średnia]).</p> <p>W ocenie lekarzy większość pacjentów skorzystała w wyniku leczenia memantyną, w ogólnej ocenie stanu pacjentów stwierdzono: poprawę u 42,3%, stabilizację u 36,5%, pogorszenie u 12,5%; brak odpowiedzi w przypadku 6,5% pacjentów po 6 miesiącach terapii.</p>

	<p>W ogólnej ocenie dokonanej przez lekarzy zdolności poznawczych u pacjentów stwierdzono: dobry lub bardzo dobry stan u 37,6%, umiarkowany stan u 40,9%, słaby stan u 16,2%, a sprawności w wykonywaniu codziennych czynności u pacjentów stwierdzono: dobry lub bardzo dobry stan u 47,7%, umiarkowany stan u 32,7%, słaby stan u 12,6%.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych zrezygnowało 49* (3,1%) pacjentów. W trakcie badania odnotowano u 87/1845 (4,7%) pacjentów ≥ 1 działanie niepożądane, w sumie zgłoszono 224 działania niepożądane, oceniono, że 58% z nich nie było związanych z zastosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszano działania niepożądane psychiczne 33* (1,8%) i neurologiczne 31* (1,7%).</p> <p>Najczęściej występujące (u $\geq 0,2\%$ pacjentów) działania niepożądane [n* (%)] N=1845: niepokój 9 (0,5), zawroty głowy 7 (0,4), zapalenie płuc 7 (0,4), progresja choroby Alzheimera 7 (0,4), dezorientacja 6 (0,3), zdarzenia mózgowo-naczyniowe 6 (0,3), niewydolność serca 6 (0,3), agresja 6 (0,3), odwodnienie 6 (0,3), nudności 4 (0,2), paranoja 4 (0,2), pobudzenie 4 (0,2), zakażenie dróg moczowych 4 (0,2).</p> <p>Spośród najczęstszych działań niepożądanych 2,7% uznano za poważne (ang. <i>severe</i>), większość z nich wymagała hospitalizacji pacjentów z powodu pogorszenia ich stanu ogólnego lub współistniejącej choroby, u 87,8% pacjentów oceniono, że poważne działania niepożądane nie były związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>W trakcie badania zmarło 24 (1,3%) pacjentów głównie z powodu chorób współistniejących lub pogorszenia ogólnego stanu pacjenta, w przypadku 23 z nich nie stwierdzono związku z zastosowanym leczeniem (brak informacji dotyczących 1 zgonu).</p> <p>Lekarze ocenili tolerancję memantyny jako bardzo dobrą przez 1162* (63%) pacjentów i jako dobrą przez 554* (30%) pacjentów.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały istotną statystycznie poprawę zdolności poznawczych oraz sprawności w wykonywaniu codziennych czynności przez pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu leczonych memantyną. Dodatkowo, memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów, wywołując jedynie nieliczne działania niepożądane.</p>
<p>[133] Rütther i wsp. 2000</p>	<p>Do badania włączono 531 pacjentów z zaawansowaną pierwotną demencją (chorobą Alzheimera, demencją naczyniową, mieszaną demencją), skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PPA.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W trakcie terapii memantyną w dawce 15 mg/dobę (mediana) w okresie 44 dni (średnia) uzyskano poprawę w skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) N=519: = u 401 (75,5%) pacjentów, spośród nich u 29 (5,5%) pacjentów uzyskano silną poprawę, u 211 (39,7%) pacjentów – umiarkowaną poprawę, u 161 (30,3%) pacjentów – niewielką poprawę. U 88 (16,6%) pacjentów nie stwierdzono zmian, a u 30 (5,6%) pacjentów stwierdzono pogorszenie stanu.</p> <p>W ośrodkach opieki poprawę w skali CGI-C odnotowano u 244 (73,9%) pacjentów, wśród hospitalizowanych u 101 (77,7%) pacjentów oraz u 55 (79,7%) pacjentów mieszkających w domu. Uwzględniając zaawansowanie choroby, poprawę w skali CGI-C odnotowano u 151 (87,3%) pacjentów w stadium 5, u 193 (73,1%) pacjentów w stadium 6 i 54 (60,0%) pacjentów w stadium 7 w skali GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>).</p> <p>Pacjenci uzyskali poprawę również w skali DS-C (ang. <i>D-Scale-of-Change</i>) N=479, największą poprawę odnotowano w przypadku zachowania i zdolności komunikacyjnych. Poprawę odnotowano w zakresie funkcji motorycznych [n* (%)]:</p> <p>Stadium 5: poruszania się (68,6), mycia (65,8), ubierania (66,2), Stadium 6: poruszania się (47,3), mycia (41,2), ubierania (42,3), Stadium 7: poruszania się (27,6), mycia (22,4), ubierania (21,1).</p> <p>Poprawę odnotowano w zakresie zdolności poznawczych [n* (%)]:</p> <p>Stadium 5: rozumienia (70,8), umiejętności wyrażenia swoich potrzeb (67,8), orientacji w przestrzeni (58,3), rozpoznawania osób (54,0), Stadium 6: rozumienia (58,3), umiejętności wyrażenia swoich potrzeb (56,7), orientacji w przestrzeni (48,7), rozpoznawania osób (56,6), Stadium 7: rozumienia (48,0), umiejętności wyrażenia swoich potrzeb (43,2), orientacji w przestrzeni (56,6), rozpoznawania osób (41,6),</p> <p>Poprawę odnotowano w zakresie zdolności do wykonywania codziennych czynności [n* (%)]:</p> <p>Stadium 5: jedzenie (54,6), picie (51,3), kontrola pęcherza (41,1), kontrola jelit (34,2), Stadium 6: jedzenie (57,2), picie (56,8), kontrola pęcherza (32,1), kontrola jelit (27,9), Stadium 7: jedzenie (44,7), picie (45,5), kontrola pęcherza (16,9), kontrola jelit (16,9),</p> <p>Pogorszenie objawów klinicznych odnotowano zaledwie u 1,9-3,6% pacjentów. Poprawa pojawiła się już po 2 tygodniach leczenia, ale największy wzrost odnotowano po 4 tygodniach leczenia. Poprawę obserwowano we wszystkich stadiach zaawansowania choroby, ale największa poprawa była wśród pacjentów w stadium 5 – u 74,2% pacjentów stwierdzono poprawę w zachowaniach społecznych, u 61,2% pacjentów w stadium 6 i u 40,8% pacjentów w stadium 7.</p> <p>Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 363/473 (76,7%) pacjentów w skali CGI-C oraz u 376/473 (79,8) pacjentów w ocenie opiekunów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Leczenie memantyną było bardzo dobrze tolerowane przez 316 959,5%) pacjentów, dobrze – przez 186 (35,0%) pacjentów, umiarkowanie dobrze - przez 15 (2,8%) pacjentów, słabo – przez 4 (0,8%) pacjentów. W przypadku 10 (1,9%) pacjentów brak danych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że leczenie zaawansowanej demencji (choroby Alzheimera, demencji naczyniowej, demencji mieszanej) z zastosowaniem memantyny poprawiło zdolności poznawcze, motoryczne i sprawność w wykonywaniu codziennych czynności przez pacjentów. Dodatkowo, memantyna była dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
<p>[134] Zhu</p>	<p>Do badania włączono 201 pacjentów (populacja PP) ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, leczonych memantyną lub inhibitorami ChE. Okres obserwacji</p>

<p>i wsp. 2013, [135] Zhu i wsp. 2010, [136] Stern i wsp. 1993, [137] Richards i wsp. 1993, [138] Scarameas i wsp. 2004</p>	<p>wyniósł w badaniu 6 lat (mediana: 4 lata, średnia: 3,5 lata, SD: 2,0). Spośród 201 pacjentów: 41 (%*) pacjentów kontynuowało udział w badaniu po 2 latach, 34 (%*) pacjentów - po 3 latach, 37 (%*) pacjentów - po 4 latach, 27 (%*) pacjentów - po 5 latach, 13 (%*) pacjentów - po 6 latach.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wyniki badania wskazują, że w raz z upływem czasu odsetek pacjentów leczonych inhibitorami ChE stopniowo zmniejszał się, podczas gdy odsetek pacjentów leczonych memantyną lub terapią skojarzoną (inhibitor ChE + memantyna) wzrastał:</p> <p>inhibitory ChE [n/N (%)]: 161/201 (80,1), 1. rok – 131/159 (82,4), 2. rok – 99/127 (78,0), 3. rok – 81/98 (82,7), 4. rok – 70/93 (75,3), 5. rok – 48/66 (72,7), 6. rok – 32/43 (74,4), memantyna [n/N (%)]: 4/201 (2,0), 1. rok – 13/159 (8,2), 2. rok – 19/127 (15,0), 3. rok – 32/98 (32,7), 4. rok – 41/93 (44,1), 5. rok – 34/66 (51,5), 6. rok – 21/43 (48,8), terapia skojarzona (inhibitor ChE + memantyna) [n/N (%)]: 4/201 (2,0), 1. rok – 12/159 (7,5), 2. rok – 16/127 (12,6), 3. rok – 29/98 (29,6), 4. rok – 33/93 (35,5), 5. rok – 30/66 (45,5), 6. rok – 19/43 (44,2).</p> <p>Analiza wykazała również, że stosowanie inhibitorów ChE istotnie statystycznie opóźniało spadek sprawności pacjentów ($p<0,01$) oraz zgon ($p<0,05$), stosowanie memantyny również opóźniało zgon ($p<0,10$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują na korzystne długoterminowe efekty leczenia choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu z zastosowaniem inhibitorów ChE lub memantyny, ponieważ opóźniają one zmniejszenie sprawności pacjentów i ich zgon. Wyniki badania potwierdzają również stosowanie leków w zgodzie z aktualnymi rekomendacjami, że leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu rozpoczynane jest z zastosowaniem inhibitorów ChE, a po pogorszeniu stanu chorych rozpoczynane jest leczenie z zastosowaniem memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>
<p>[139] Hartmann i wsp. 2003</p>	<p>W badaniu uwzględniono wyniki 158 pacjentów leczonych memantyną w monoterapii lub terapii skojarzonej z inhibitorami ChE. Czas trwania obserwacji wyniósł 4 miesiące.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W trakcie badania pacjenci stosowali memantynę w zakresie dawek 5-60 mg/dobę, jednak mediana wyniosła 20 mg/dobę, 72/158 (46%) pacjentów stosowało dawkę rekomendowaną. Niższą dawkę w zakresie 10-20 mg/dobę stosowało 132 (84%) pacjentów [5 mg/dobę – 7 (4%), 10 mg/dobę – 47 (30%), 15 mg/dobę – 13 (8), 20 mg/dobę – 72 (46%), 30 mg/dobę – 12 (8), 40 mg/dobę – 6 (4), 6 mg/dobę 1 (<1%)].</p> <p>Większość pacjentów (132 (84%)) stosowało memantynę w skojarzeniu z donepezylem w dawce 10 mg/dobę (zakres: 2,5 – 10 mg/dobę), 23 (15%) pacjentów - w skojarzeniu z rywastygminą w dawce 4,5 mg/dobę (zakres: 1,5 – 12 mg/dobę) i jeden (1%) pacjent w skojarzeniu z takryną w dawce 160 mg/dobę, w przypadku 2 (1%) pacjentów – brak danych. Czas trwania leczenia memantyną wyniósł od 1 miesiąca do 7 lat, mediana wyniosła 5,4 miesiąca (N=157). W przypadku inhibitorów ChE leczenie trwało od 5 tygodni do 5 lat, mediana wyniosła 7,3 miesiąca (N=141).</p> <p>Zastosowanie terapii skojarzonej ustabilizowało stan 39% pacjentów, u 54% chorych odnotowano poprawę stanu klinicznego, a jedynie u 6% pacjentów stwierdzono pogorszenie stanu zdrowia. Dodatkowo odnotowano poprawę zdolności poznawczych pacjentów oraz ich nastroju.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Leczenie rozpoczynano od inhibitorów ChE u 70 (50%) pacjentów, następnie dodano memantynę u 59 (42%) pacjentów. Jedynie u 11 (8%) chorych leczenie terapią skojarzoną rozpoczęto równocześnie.</p> <p>Tolerancję terapii skojarzonej określono jako bardzo dobrą u 89 (56%) pacjentów, dobrą u 66 (42%) pacjentów. Jedynie u 1 pacjenta oceniono ją nisko. U 6 pacjentów odnotowano działania niepożądane, które jednak szynko ustąpiły. W 2 przypadkach działania niepożądane nie były związane z zastosowanym leczeniem, 2 działania niepożądane o łagodnym nasileniu uznano za prawdopodobnie związane z zastosowaniem memantyny, a 1 działanie niepożądane o umiarkowanym nasileniu za prawdopodobnie związane z zastosowaniem donepezylu, brak danych dotyczących związku 1 działania niepożądanego z leczeniem. Ponadto, u 126 (86%) pacjentów nie odnotowano zmian w wynikach badań laboratoryjnych w trakcie leczenia.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że memantyna stosowana jest zwykle w skojarzeniu z inhibitorami ChE, od których zwykle rozpoczyna się leczenie, a następnie dodaje memantynę w razie pogorszenia stanu pacjentów. Memantyna, również w terapii skojarzonej, jest dobrze tolerowana wywołując jedynie nieliczne, łagodne i przemijające działania niepożądane.</p>
<p>[140] NCT00551161</p>	<p>W badaniu uczestniczyło 12 pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, leczeni inhibitorami ChE przez okres 24 tygodni, następnie do terapii dodano memantynę, którą chorzy przyjmowali przez kolejne 24 tygodnie w dawce 20 mg/dobę w ramach terapii skojarzonej.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Z udziału w badaniu zrezygnował 1/12 (8,3%*) pacjent.</p> <p>Zmiany w stężeniu analizowanych metabolitów między monoterapią, a terapią skojarzoną [średnia ± SD], N=11: NAA (N-acetyloasparaginian): $-54 \pm 1,02$, kreatynina: -2 ± 36, cholina: 9 ± 12, mioinozytol: 16 ± 23.</p> <p>Zmiany w stosunkach analizowanych metabolitów między monoterapią, a terapią skojarzoną [średnia ± SD], N=11: NAA/kreatyniny: $-0,09 \pm 0,15$, cholina/kreatyniny: $0,02 \pm 0,06$, mioinozytolu/kreatyniny: $0,04 \pm 0,08$, NAA/cholina: $-0,26 \pm 0,39$, NAA/mioinozytol: $-0,35 \pm 0,50$.</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



PROFIL BEZPIECZEŃSTWA	
W trakcie badania nie odnotowano ciężkich, ani żadnych innych działań niepożądanych.	
WNIOSKI	Wyniki badania wykazały wpływ memantyny w skojarzeniu z inhibitorem ChE na analizowane metabolity oraz ich stosunki w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE. Ponadto, terapia skojarzona była równie dobrze tolerowana co monoterapia, ponieważ w trakcie całego badania nie odnotowano żadnego działania niepożądanego.
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	
[141] Shega i wsp. 2009	<p>W badaniu uczestniczyło 152 lekarzy spośród 500 zaproszonych do udziału, przy czym w 79 przypadkach zaproszenia wróciły jako niedoręczone, a w przypadku 8 lekarzy - nie pracowali oni już w hospicjach.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Ocena lekarzy dotycząca zastosowania memantyny i inhibitorów ChE (donepezylu, rywastygminy, galantaminy) w leczeniu końcowego stadium demencji i ich rekomendacje w odniesieniu do potencjalnego przerwania terapii z zastosowaniem [n* (%)], N=152: memantyny: odsetek pacjentów stosujących memantynę w czasie przyjęcia do hospicjum: 0%-10% - 43 (28), 11%-20% - 58 (38), 21%-50% - 40 (26), 51%-100% - 12 (8); rekomendacja przerwania terapii 120 (79), ocena, że rodzina ma problem decyzją o przerwaniu terapii 109 (72), odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię memantynę w czasie przyjęcia do hospicjum: 0%-25% - 152 (29), 26%-50% - 36 (24), 51%-75% - 35 (23), 76%-100% - 36 (24), inhibitorów ChE: odsetek pacjentów stosujących inhibitory ChE w czasie przyjęcia do hospicjum: 0%-10% - 18 (12), 11%-20% - 23 (15), 21%-50% - 73 (48), 51%-100% - 38 (25); rekomendacja przerwania terapii 123 (81), ocena, że rodzina ma problem decyzją o przerwaniu terapii 109 (72), odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię inhibitorami ChE w czasie przyjęcia do hospicjum: 0%-25% - 36 (24), 26%-50% - 43 (28), 51%-75% - 35 (23), 76%-100% - 38 (25).</p> <p>Ocena lekarzy dotycząca obserwowanej efektywności pacjentów w końcowym stadium demencji (uwzględniono odpowiedzi potwierdzające) z zastosowaniem [n* (%)], N=152: memantyny: poprawa zdolności poznawczych pacjentów 15 (10), stabilizacja zdolności poznawczych pacjentów 33 (22), redukcja problematycznych zachowań u pacjentów 38 (25), pomaga utrzymać pacjentom sprawność 29 (19), pomaga łagodzić objawy choroby u pacjentów 27 (18), poprawia jakość życia pacjentów 26 (17), dostarcza pacjentom energii 9 (6), poprawia przeżycie pacjentów 5 (3), opóźnia umieszczenie pacjenta w placówce opieki 20 (13), donepezylu: poprawa zdolności poznawczych pacjentów 15 (10), stabilizacja zdolności poznawczych pacjentów 33 (22), redukcja problematycznych zachowań u pacjentów 43 (28), pomaga utrzymać pacjentom sprawność 33 (22), pomaga łagodzić objawy choroby u pacjentów 30 (20), poprawia jakość życia pacjentów 23 (15), dostarcza pacjentom energii 6 (4), poprawia przeżycie pacjentów 5 (3), opóźnia umieszczenie pacjenta w placówce opieki 26 (17).</p> <p>Ocena lekarzy dotycząca wpływu przerwania leczenia pacjentów w końcowym stadium demencji (uwzględniono odpowiedzi: zawsze i czasem) z zastosowaniem [n* (%)], N=152: memantyny: przyspieszenie pogorszenia zdolności poznawczych pacjentów 32 (21), przyspieszenie pogorszenia sprawności pacjentów 35 (23), pojawienie się u pacjentów problematycznych zachowań 41 (27), wycofanie się pacjenta z życia rodziny lub dotychczasowych zajęć 35 (23), redukcja czasu, w którym pacjent jest świadomy 27 (18), pogorszenie jakości życia pacjenta 33 (22), wzrost obciążenia opiekuna 33 (22), donepezylu: przyspieszenie pogorszenia zdolności poznawczych pacjentów 46 (30), przyspieszenie pogorszenia sprawności pacjentów 40 (26), pojawienie się u pacjentów nietypowych zachowań 49 (32), wycofanie się pacjenta z życia rodziny lub dotychczasowych zajęć 38 (25), redukcja czasu, w którym pacjent jest świadomy 33 (22), pogorszenie jakości życia pacjenta 26 (17), wzrost obciążenia opiekuna 33 (22).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że w ocenie większości lekarzy uczestniczących w badaniu stosowanie memantyny lub inhibitorów ChE nie jest efektywne u pacjentów w końcowym stadium demencji i rekomenduje zakończenie terapii. Część lekarzy (około 20-28%) uważa jednak, że kontynuacja leczenia stabilizuje zdolności poznawcze i sprawność pacjentów, zmniejsza ryzyko pojawienia się problematycznych zachowań u pacjentów oraz zmniejsza obciążenie opiekunów i poprawia ich jakość życia. Część lekarzy (około 26-32%) uważa również, że przerwanie terapii wpływa negatywnie na zdolności poznawcze, sprawność oraz ryzyko pojawienia się problematycznych zachowań u pacjentów.
Retrospektywne badanie z grupą kontrolną	
[142] Fillit i wsp. 2010	<p>Do badania włączono 521 pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Ocena z zakresu zmian objawów choroby Alzheimera [średnia ± SE] w populacji ogólnej N=521: 1-30 dni vs 31-90 dni: pacjenci leczeni memantyną n=273 - 0,72 ± 0,13 vs pacjenci, którzy przegrali leczenie memantyną n=248 - 2,08 ± 0,20, różnica wyniosła 1,36 ± 0,23, p<0,001, 1-30 dni vs 91-120 dni: pacjenci leczeni memantyną n=184 - 0,59 ± 0,15 vs pacjenci, którzy przegrali leczenie memantyną n=193 - 2,49 ± 0,26, różnica wyniosła 1,90 ± 0,30, p<0,001.</p> <p>Ocena z zakresu zmian objawów choroby Alzheimera [średnia ± SE] w subpopulacji 1 N=436: 1-30 dni vs 31-90 dni: pacjenci leczeni memantyną n=273 - 0,72 ± 0,13 vs pacjenci, którzy przegrali leczenie memantyną z przyczyn niemedycznych n=163 - 1,95 ± 0,22, różnica wyniosła 1,24 ± 0,24, p<0,001, 1-30 dni vs 91-120 dni: pacjenci leczeni memantyną n=184 - 0,59 ± 0,15 vs pacjenci, którzy przegrali leczenie memantyną z przyczyn niemedycznych n=134 - 1,80 ± 0,30, różnica wyniosła 1,80 ± 0,30, p<0,001.</p>

	<p>Ocena z zakresu zmian objawów choroby Alzheimera [średnia \pm SE] w subpopulacji 2 (stosującej dodatkowo leki w stabilnych dawkach) N=255: 1-30 dni vs 31-90 dni: pacjenci leczeni memantyną n=185 - 0,39 \pm 0,13 vs pacjenci, którzy przerwali leczenie memantyną n=70 - 1,29 \pm 0,26, różnica wyniosła 0,90 \pm 0,27, p=0,003, 1-30 dni vs 91-120 dni: pacjenci leczeni memantyną n=124 - 0,47 \pm 0,17 vs pacjenci, którzy przerwali leczenie memantyną n=56 - 2,03 \pm 0,37, różnica wyniosła 1,56 \pm 0,36, p<0,001. Ocena z zakresu zmian objawów choroby Alzheimera była istotnie statystycznie większa (p<0,05) u pacjentów, którzy przerwali leczenie memantyną we wszystkich analizowanych porównaniach. Największe pogorszenie odnotowano w przypadku zdolności poznawczych i nastroju.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wykazały, że pacjenci z silniejszymi objawami towarzyszącymi chorobie Alzheimera przebywający w ośrodkach opieki przerwali istotnie statystycznie częściej leczenie memantyną w porównaniu do pacjentów ze słabszymi objawami.
[143] Lazzeroni i wsp. 2013	<p>W bazie Veterans Affairs Palo Alto Health Care System zidentyfikowano 2083 mężczyzn w wieku co najmniej 55 lat, którzy otrzymali receptę na: donepezyl (1533, 73,6%), memantynę (284, 13,6%) lub donepezyl i memantynę (266, 12,8%) w latach 1997-2008. W okresie obserwacji 669 (32,1%) osób zmarło.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wyniki badania wskazują, że liczba osób zaczynających leczenie stale wzrastała od 1997 roku, podobnie jak wiek otrzymania pierwszej recepty [rok, memantyna/ donepezyl/ memantyna + donepezyl (mediana wieku w latach)]: 1997 (niepełne 12 miesięcy): N=0, N=46, N=46 (75,8), 1998: N=0, N=55, N=55 (78,2), 1999: N=0, N=88, N=88 (77,6), 2000: N=0, N=105, N=105 (77,9), 2001: N=0, N=123, N=123 (79,5), 2002: N=0, N=182, N=182 (79,9), 2003: N=0, N=207, N=207 (79,8), 2004: N=136, N=275, N=342 (80,4), 2005: N=132, N=229, N=298 (80,4), 2006: N=110, N=198, N=252 (81,6), 2007: N=121, N=213, N=279 (81,9), 2008 (niepełne 12 miesięcy): N=51, N=78, N=106 (82,7); ogółem 1997-2008: N=550, N=1799, N=2083 (80,2). Średni wiek, w którym pacjenci otrzymali pierwszą receptę wzrastał rocznie o 0,48 lata [95% CI: 0,37; 0,59, p<0,001] z 76,6 lat w 1997 roku do 81,9 lat w 2008 roku. Wyniki badania wskazują również, że 1277 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od 2004 roku – wprowadzenia na rynek memantyny – uzyskali istotnie statystycznie niższy wskaźnik zgonów w porównaniu do 806 chorych z okresu przed wprowadzeniem na rynek memantyny, HR=0,75 [95% CI: 0,63; 0,89], p=0,001. Ponadto, rozpoczęcie leczenia w starszym wieku wiązało się z większym ryzykiem zgonu, HR=1,05 [95% CI: 1,04; 1,07], p<0,001.</p> <p>Wyniki badania wskazują, że pacjenci leczeni donepezylem, którzy rozpoczęli leczenie od 2004 roku – wprowadzenia na rynek memantyny – również uzyskali istotnie statystycznie niższy wskaźnik zgonów w porównaniu do chorych z okresu przed wprowadzeniem na rynek memantyny, a leczonych donepezylem, HR=0,81 [95% CI: 0,67; 0,98], p=0,034; 657 osób, które rozpoczęły leczenie donepezylem, kontynuowało je, w tej grupie 205 (36%) chorych zmarło, tylko 91 zmieniło terapię na memantynę, spośród nich 35 (38%) zmarło. W sumie do 30 kwietnia 2008 roku zmarło 242 (19,3%) pacjentów, z których 172/798 (21,6%) było leczonych donepezylem, 31/284 (10,9%) było leczonych memantyną, 39/173 (22,5%) było leczonych w ramach terapii skojarzonej. Analiza danych z lat 2004-2008 wykazała, że przeżycie pacjentów leczonych memantyną było istotnie statystycznie dłuższe w porównaniu do chorych z grupy leczonej donepezylem HR=2,24 [95% CI: 1,53; 3,28], p<0,001 i grupy stosującej terapię skojarzoną HR=1,83 [95% CI: 1,14; 2,94], p=0,012. Natomiast, przeżywalność pacjentów leczonych donepezylem lub terapią skojarzoną nie różniła się istotnie statystycznie między sobą (p=0,26). Oszacowany 2-letni wskaźnik przeżycia wyniósł dla: memantyny 88,8% [95% CI: 82,7; 93,3], donepezylu 78,2% [95% CI: 74,0; 82,0], terapii skojarzonej 85,5% [95% CI: 77,8; 91,3].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na związek między zastosowanym leczeniem i przeżyciem. Memantyna wydaje się być związana ze wzrostem oczekiwanej długości życia pacjentów w porównaniu do donepezylu.
Opisy przypadków	
[144] Kwak i wsp. 2009	<p>Opis 2 przypadków pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjent A: 77-letni mężczyzna z postępującymi zaburzeniami pamięci od 4 lat, prawa strona ciała sparaliżowana od 2 lat po przebyciu zawału w obszarze tętnicy mózgowej. Pacjent skarżył się na zaburzenia pamięci, bezsenność, agresywne zachowanie. W czasie przyjęcia do ośrodka, obserwowano niedowład prawej strony ciała u pacjenta. Test zdolności poznawczych ujawnił poważne zaburzenia poznawcze: pacjent uzyskał 7 punktów na 30 możliwych w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) oraz 3 punkty w skali CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating</i>). Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego wykazało atrofie mózgu oraz ślady zawału po lewej stronie w obszarze środkowej tętnicy mózgowej. U pacjenta zdiagnozowano chorobę Alzheimera ze zmianami mózgowo-naczyniowymi według kryteriów NINDS-AIREN. Pacjentowi przepisano 50 mg trazodonu, 20 mg memantyny, 0,5 mg rysperydonu i 0,5 mg klonazepamu na dobę. Stosowane leczenie poprawiło zdolności poznawcze oraz zachowanie pacjenta. Po upływie 6 miesięcy pojawiły się problemy z ubezpieczeniem, w konsekwencji pacjent przerwał leczenie memantyną, po 2 dniach pacjent nie mógł zasnąć i wykazywał agresywne zachowania. Po 4 dniach pacjentowi zwiększono dawkę rysperydonu do 3 mg/dobę, jednak pacjent wciąż wykazywał nasilone urojenia i odhamowanie przejawiające się zdejmowaniem ubrania i manifestowaniem zachowań seksualnych w miejscach publicznych. Po upływie 10 dni, pacjent na nowo zaczął stosować memantynę i odnotowano spadek zachowań agresywnych oraz bezsenności, urojenia i odhamowanie utrzymywały się jeszcze 2 tygodnie. Rysperydon stosowany był w dawce 2 mg/dobę jeszcze przez 4 miesiące.</p> <p>Pacjent B: 79-letni mężczyzna z powolnymi, ale postępującymi zmianami osobowości, zaburzeniami zachowania i pamięci od 5 lat oraz krwotokiem w lewej części mózgu przebyłym 3 lata wcześniej. Pacjent wykazywał nasilone zaburzenia poznawcze i agresję po uszkodzeniu mózgu oraz majaczenie, omamy wzrokowe i urojenia w okresie 2 miesięcy przed przyjęciem do ośrodka. W czasie przyjęcia do ośrodka, obserwowano niedowład prawej strony ciała u pacjenta, nasilony refluks i odruch Babińskiego. Test zdolności poznawczych ujawnił umiarkowane zaburzenia poznawcze: pacjent uzyskał</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	<p>11 w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) oraz 2 punkty w skali CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating</i>), a tomografia komputerowa wykazała atrofię mózgu. U pacjenta zdiagnozowano chorobę Alzheimera ze zmianami mózgowo-naczyniowymi według kryteriów NINDS-AIREN i rozpoczęto leczenie 20 mg memantyny, 25 mg kwetapiny, 0,5 mg klonazepamu i 25 mg trazodonu na dobę. Leczenie poprawiło zdolności poznawcze pacjenta oraz zmniejszyło zaburzenia zachowania. Po roku leczenia pacjent przerwał terapię memantyną z powodu problemów z ubezpieczeniem i pojawiły się problemy z zasypianiem, agresja oraz urojenia. W efekcie dawka kwetapiny została zwiększona do 100 mg a klonazepam do 1 mg na dobę w celu redukcji powyższych objawów. Lęk leczono z zastosowaniem lorazepamu. Po 2 tygodniach, pacjent ponownie rozpoczął stosowanie memantyny i objawy zaczęły stopniowo ustępować, jednak przez kolejne 3 miesiące pacjent musiał przyjmować kwetapinę w dawce 75 mg i klonazepam w dawce 1 mg na dobę.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	<p>Obydwa opisy przypadków wskazują, że nagłe przerwanie stosowania memantyny może prowadzić do zespołu odstawienia i pojawianie się zaburzeń poznawczych oraz zachowania. Kontynuacja leczenia memantyną redukuje negatywne objawy, jednak dodatkowe leczenie objawowe może być konieczne w celu uzyskania poprawy stanu zdrowia. Zatem, nagłe przerwanie terapii memantyną nie jest zalecane i wymaga zachowania ostrożności.</p>
[145] Ferrara i wsp. 2008	<p style="text-align: center;">Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>92-letnia biała kobieta, z mieszaną demencją o umiarkowanym nasileniu i zaburzeniami w zachowaniu, z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca II/III klasy według kryteriów NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>). Pacjentka przyjmowała: 0,125 mg/dobę digosyny, 5 mg/dobę lizynoprylu, 50 mg/dobę tiaprydu, 0,25 mg/dobę alprazolamu, 10 mg/dobę promazyzy. W ostatnim czasie pacjentka rozpoczęła leczenie memantyną w dawce 5 mg/dobę przez 8 pierwszych dni, a następnie dawkę zwiększono do 10 mg/dobę przyjmowaną przez kolejnych 8 dni. W 16. dni terapii u pacjentki nagle rozwinęła się żółtaczkę, której towarzyszył ciemno zabarwiony mocz i świąd. Nie obserwowano u kobiety gorączki, nudności, wymiotów, ani bólu podbrzusza. Objaw Murphy'ego był negatywny, nie było też objawów hepatosplenomegalii ani wodobrzusza. Badania serologiczne wykazały podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy, całkowitej i związanej bilirubiny i fosfatazy zasadowej. Leczenie memantyną zostało przerwane, pozostałe leki były nadal przyjmowane przez pacjentkę. Objawy zapalenia wątroby zaczęły ustępować. Badania laboratoryjne wykonane 5 dni później wykazały poprawę w przypadku pomiarów AST, ALT oraz całkowitej i związanej bilirubiny, natomiast gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy zasadowej pozostały podwyższone. Stężenia przeciwciał klasy A, G, M oraz składowych układu dopełniacza /c3 i C4 były w normie. Wyniki badań pozwalające wykryć wirusowe zapalenie wątroby typu A, B i C oraz przeciwciała antymitochondrialne i test Coombs'a pozostały negatywny. Badanie ultrasonograficzne (USG) wątroby, śledziony i trzustki wykluczyło mechaniczną niedrożność. W 7 dni po przerwaniu leczenia memantyną, objawy całkowicie ustąpiły. Poziom AST, ALT, gamma-glutamylotransferazy, całkowitej i związanej bilirubiny i fosfatazy zasadowej wróciły do normy po 20 dniach.</p> <p style="text-align: center;">W oparciu o parametry biochemiczne i kliniczne oraz kryteria diagnozy zaburzeń funkcji wątroby i skalę prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych opracowanej przez Naranjo, u pacjentki zdiagnozowano prawdopodobne cholestatyczne zapalenie wątroby wywołane przez memantynę.</p>
WNIOSKI	<p style="text-align: center;">Opis przypadku wskazuje na możliwość indukcji przez memantynę cholestatycznego zapalenia wątroby.</p>
[146] Monastero i wsp. 2007	<p style="text-align: center;">Opisy 3 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Pacjentka 1: 65-letnia kobieta, u której obserwowano w ciągu 2 lat postępujące pogorszenie zdolności poznawczych oraz sprawności w wykonywaniu codziennych czynności. Badanie lekarskie, neurologiczne, EKG oraz wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w normie. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego wykazało obustronną atrofię w części czołowo-skroniowej mózgu. U pacjentki zdiagnozowano prawdopodobną chorobę Alzheimera i rozpoczęto leczenie rywastygminą, które trwało 2 lata, kolejne 2 lata pacjentkę leczono donepezylem w dawce 10 mg/dobę. W wieku 69 lat kobieta uzyskała w skali MMSE 14 punktów na 30 możliwych, dodatkowo przepisano jej stosowanie memantyny w dawce 5 mg/dobę. Pacjentka przyjmowała również witaminę E, citalopram i kwetapinę z powodu łagodnego pobudzenia. Tydzień po rozpoczęciu leczenia memantyną u pacjentki doszło do nasilenia pobudzenia i pojawiły się wzrokowe omamy. Badanie neurologiczne wykazało łagodną bradykinezę. Nie zaobserwowano zmian w wynikach badań krwi, EKG, RTG klatki piersiowej oraz w wynikach rezonansu magnetycznego. Przerwano stosowanie memantyny, a u pacjentki pobudzenie się zmniejszyło i ustąpiły wzrokowe omamy. Po upływie 3 miesięcy u pacjentki nie obserwowano żadnych działań niepożądanych.</p> <p>Pacjentka 2: 75-letnia kobieta, u której obserwowano w ciągu 5 lat objawy depresji oraz w ciągu 2 lat powoli postępujące pogorszenie zdolności poznawczych i sprawności w wykonywaniu codziennych czynności. Obserwowano również lęk o umiarkowanym nasileniu oraz objawy depresji. Badanie lekarskie, neurologiczne, EKG oraz wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w normie. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego wykazało obustronną atrofię mózgu oraz niewielkie okołokomorowe ubytki istoty białej. Pacjentka stosowała atorwastatinę oraz bifosfoniany. U pacjentki zdiagnozowano prawdopodobną chorobę Alzheimera i rozpoczęto leczenie donepezylem w dawce 10 mg/dobę przez 3 lata. Gdy pacjentka uzyskała w skali MMSE 12 punktów na 30 możliwych, dodatkowo przepisano jej stosowanie memantyny w dawce 5 mg/dobę. Pacjentka przyjmowała również paroksetynę, trazodon, kwas foliowy, witaminę E, atorwastatinę oraz bifosfoniany. Po przyjęciu 3 dawek memantyny u pacjentki pojawiły się wzrokowe omamy. Nie zaobserwowano zmian w wynikach badań krwi, EKG, RTG klatki piersiowej oraz w wynikach rezonansu magnetycznego. Badanie neurologiczne wykazało łagodną bradykinezę i sztywność. Przerwano stosowanie memantyny i w ciągu doby ustąpiły wzrokowe omamy. Po upływie 1 tygodnia pacjentka ponownie zaczęła stosować memantynę, a omamy wzrokowe powróciły. Ponownie przerwano stosowanie memantyny i ponownie omamy wzrokowe ustąpiły. W ciągu kolejnych 6 miesięcy omamy</p>

	<p>wzrokowe nie pojawiły się ponownie.</p> <p>Pacjentka 2: 73-letnia kobieta, u której obserwowano w ciągu 3 lat powoli postępujące pogorszenie zdolności poznawczych i sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, okazjonalne nietrzymanie moczu oraz objawy apatii. Badanie lekarskie, neurologiczne, EKG oraz wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w normie. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego wykazało obustronną atrofię w części czołowo-skroniowej mózgu. U pacjentki zdiagnozowano prawdopodobną chorobę Alzheimera i rozpoczęto leczenie rywastygminą, która spowodowała umiarkowaną poprawę, po 6 miesiącach rywastygminę zastąpiono donepezylem, ale efekty leczenia również były umiarkowane. Po upływie kolejnych 6 miesięcy donepezyl zastąpiono galantaminą w dawce 24 mg/dobę. Po 2 latach leczenia u pacjentki pojawiły się omamy wzrokowe i łagodne pobudzenie. Gdy pacjentka uzyskała w skali MMSE 12 punktów na 30 możliwych, dodatkowo przepisano jej stosowanie memantyny w dawce 5 mg/dobę. Pacjentka przyjmowała również paroksetynę, kwetapinę i witaminę E. Tydzień po rozpoczęciu leczenia memantyną doszło do nasilenia pobudzenia i omamów wzrokowych i hospitalizacji pacjentki. Podczas przyjęcia do szpitala nie zaobserwowano zmian w wynikach badań krwi, EKG, RTG klatki piersiowej oraz w wynikach rezonansu magnetycznego. Badanie neurologiczne wykazało łagodne zaburzenia chodu. Przerwano stosowanie memantyny i w ciągu 48 godzin omamy wzrokowe oraz pobudzenie uległy redukcji. Po upływie 3 miesięcy, u pacjentki notowano łagodne pobudzenie oraz rzadkie i łagodne omamy wzrokowe.</p>
WNIOSKI	Opisy przypadków wskazują, że leczenie pacjentów ze zdiagnozowaną umiarkowanie ciężką chorobą Alzheimera może się wiązać z wystąpieniem lub nasileniem pobudzenia i omamów wzrokowych, które ustępują jednak szybko po zaprzestaniu stosowania leku.
[147] Scharf i wsp. 2005	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>80-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o umiarkowanie-ciężkim nasileniu, w skali MMSE uzyskała wynik 6 punktów spośród 30 możliwych. Leczenie memantyną rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę. Pacjentka cierpiała na ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, napadowy częstoskurcz przedsionkowy, depresję, rak podstawno-komórkowy, przeszła również hysterktomię. Leczenie obejmowało stosowanie: aspiryny 100 mg/dobę (12 miesięcy), digoksynę 250 µg/dobę (3 lata), pericyazynę 2,5 mg/dobę (3 miesiące), temazepam 10 mg wieczorem w razie potrzeby (6 miesięcy), donepezyl 10 mg/dobę (3 lata). W wynikach rutynowych badań krwi oraz tomografii komputerowej mózgu nie zaobserwowano zmian. Po przyjęciu pierwszej dawki memantyny u pacjentki zaobserwowano rozległe zsinienie skóry głowy i czoła, które powiększyły się po przyjęciu 2. dawki memantyny kolejnego dnia i objęły twarz, szyję i kończyny, tułów pozostał bez większych zmian. W wywiadzie nie odnotowano zaburzeń krzepnięcia, skłonności do pojawiania się siniaków lub urazu. Poziom elektrolitów oraz pełna morfologia krwi pozostały w normie, poza niewielkim wzrostem poziomu kreatyniny 0,11 mmol/L, liczbą neutrofilii $8,24 \times 10^9/L$ i limfopenii $0,87 \times 10^9/L$. Stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz parametry krzepnięcia krwi pozostały w normie. Po zaprzestaniu stosowania memantyny i aspiryny, zsinienie stopniowo ustąpiło w ciągu 3 tygodni, bez nawrotu. Stan psychiczny pacjentki pozostał bez zmian.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na potencjalne działanie niepożądane memantyny lub interakcje między lekowe i konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii choroby Alzheimera z zastosowaniem memantyny.
[148] Sleeper i wsp. 2005	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>78-letni biały mężczyzna ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu został przyjęty do ośrodka opieki w lutym 2004 roku. Pacjent dodatkowo cierpiał na nadciśnienie tętnicze, łagodny przerost prostaty i refluks żołądkowo-przelykowy, który utrzymywał się 10-20 lat. Chorobę Alzheimera zdiagnozowano 5 lat wcześniej, brak danych kiedy pojawiło się nadciśnienie tętnicze i łagodny przerost prostaty. W czasie ostatniego roku przed przyjęciem pacjenta do ośrodka, wykazywał on zaburzenia zachowania, w tym zachowania agresywne i niebezpieczne oraz wymagał leczenia psychotropowego. Dwukrotnie pacjenta przyjmowano do zamkniętych ośrodków psychiatrycznych w celu stabilizacji leczenia. W czasie przyjęcia do ośrodka pacjent stosował: rysperydon 2 mg 3xdobę, rywastygminę 4,5 mg 2xdobę, doksazosin 4 mg/dobę, acetaminofen 500 mg 4xdobę, omeprazol 20 mg/dobę, metoklopramid 10 mg 3xdobę, kwas askorbinowy 100 mg/dobę. Wyniki morfologii krwi, badań biochemicznych, badań tarczycy, parametrów życiowych i badań moczu pozostawały w normie. Pacjent wymagał pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: jedzenie, ubieranie, mycie, korzystanie z toalety, przemieszczanie, nie rozpoznawał swojej żony. Możliwości werbalne pacjenta były ograniczone do wypowiadania kilku słów, z tego względu nie był zdolny uczestniczyć w ocenie z zastosowaniem skali MMSE. Zaburzenia behawioralne pacjenta były kontrolowane za pomocą stosowanego przez niego leczenia, jednak często ujawniał zachowania agresywne. W 2 miesiące po przyjęciu pacjenta do ośrodka, zaczął on przyjmować memantynę w dawce 20 mg/dobę, a leczenie rywastygminą zostało zakończone. Wkrótce pacjent doświadczył znacznej poprawy w zakresie sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (samodzielnie jadł, uczestniczył w ubieraniu się, myciu oraz korzystaniu z toalety, wymagając jedynie niewielkiej pomocy) oraz umiarkowanej poprawy w odniesieniu do zdolności przemieszczania się, jednak zmianie nie uległy jego zdolności poznawcze oraz werbalne. Zaczął również rozpoznawać swoją żonę po 12 miesiącach leczenia memantyną. Częstość zachowań agresywnych oraz innych zaburzeń zachowania uległa redukcji z 2-3 przypadków na tydzień w okresie pierwszych 8 tygodni do mniej niż 1 przypadku na miesiąc w okresie 8.-12. tygodnia po przyjęciu do ośrodka. Ze względu na poprawę stopniowo redukowano dawkę rysperydonu do całkowitego zaprzestania jego stosowania w 48. tygodni pobytu pacjenta w ośrodku.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wykazał skuteczność memantyny w poprawie sprawności pacjenta ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu w wykonywaniu codziennych czynności oraz poprawie zachowania, w tym redukcji częstości zachowań agresywnych.
[149] Moellentini	Opis przypadku.

<p>i wsp. 2008</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>78-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera 5 lat wcześniej, przyjęta do ośrodka ze względu na szybkie pogorszenie się jej stanu w związku z chorobą Alzheimera z towarzyszącymi jej postępującymi, mioklonicznymi napadami. Stan pacjentki szybko się pogorszył w ciągu 5-6 miesięcy przed przyjęciem do ośrodka, objawy obejmowały agresję i omamy, zaburzenia motoryczne, które kończyły się częstymi upadkami spowodowanymi mioklonicznymi drgawkami, dodatkowo pacjentka cierpiała na refluks żołądkowo-przełykowy, nadciśnienie, przewlekłe zaparcia oraz depresję w przeszłości. Kobieta potrafiła poinformować o bólu i głodzie, jednak pozostałe informacje pochodzące od niej wynikały i były nieadekwatne do sytuacji. Podczas badania lekarskiego było pobudzona i agresywna. Ciśnienie tętnicze krwi wyniosło 136/73 mm Hg, puls 84 uderzeń/minutę, tempo oddychania 18 oddechów/minutę, saturacja 98%, temperatura 36,6°C. Błony śluzowe były wysuszone, tony serca były prawidłowe, podobnie zdjęcie RTG było w normie, badanie powłok brzusznych i kończyn również nie wykazało odchyłań od normy. Odnotowano u pacjentki miokloniczne drgawki kończyn, nie stwierdzono sztywności w czasie badania. Klirens kreatyniny wyniósł 32 mL/min. Nie stwierdzono zakażenia dróg moczowych, wyniki badań moczy były w normie, z wyjątkiem obecności <i>Citrobacter Freundii</i> >100 000 cfu/mL.</p> <p>W ramach leczenia choroby Alzheimera pacjentka zaczęła stosować donepezyl w dawce 5 mg/dobę w lutym 2003 roku. Jej stan stopniowo się pogarszał i we wrześniu zwiększono dawkę donepezylu do 10 mg/dobę. W 2002 roku rozpoczęto podawania paroksetyny w dawce 20 mg/dobę i pół tabletki lizynoprylu/hydrochlorotiazidu 10 mg/ 12,5 mg, a w 2003 roku – atorwastatynę w dawce 10 mg/dobę. W czerwcu 2006 roku włączono do terapii memantynę w dawce 20 mg/dobę, którą następnie zmniejszono do 15 mg/dobę z powodu senności. U pacjentki pojawiło się łagodne drżenie dłoni, w maju 2007 roku zgłosiła również problemy z zachowaniem równowagi. Wyniki tomografii komputerowej wykazały atrofię centralnej części mózgu i zmiany naczyniowe w obrębie istoty białej. Wykazanie w moczu obecności bakterii wiązało się z leczeniem w postaci 160 mg trimetoprymu i 800 mg sulfametoksazolu 2xdobę (TMP/SMX) w dniach 2-6 lipca 2007 roku, które zostało przerwane ze względu na wyraźne drżenie mięśni rąk. Ponadto, pacjentka wydawała się bardziej zdezorientowana niż zazwyczaj i pobudzona w czasie całego leczenia z zastosowaniem TMP/SMX. Leczenie zakażenia dróg moczowych zakończono cyproflaksacyną. Z końcem lipca 2007 roku w ramach profilaktyki podano pacjentce 100 mg/dobę trimetoprymu, wkrótce potem u pacjentki doszło do nasilenia drżenia i pojawiły się drgawki miokloniczne kończyn. Stan psychiczny również uległ pogorszeniu i pacjentka zaczęła majaczyć. Famotydyną w dawce 40 mg/dobę leczono refluks żołądkowo-przełykowy, który pojawił się w tym czasie. Z końcem września 2007 roku pacjentce przepisano lewodopa/karbidopa 250 mg/ 100 mg/dobę z powodu zespołu niespokojnych nóg, co doprowadziło do bardzo silnego pobudzenia pacjentki. Drgawki miokloniczne nie zmieniły nasilenia. Dzień przed hospitalizacją pacjentki z powodu nasilonego majaczenia, podano jej 2,5 mg/dobę olanzapiny. Tomografia komputerowa wykonana w dniu przyjęcia nie wykazała zmian. Stężenie witaminy B12 i hemoglobiny, hematokryt, morfologia krwi, elektrolity, badania czynności wątroby i tarczycy pozostawały w normie. Przy przyjęciu do ośrodka zaprzestano podawania pacjentce leków, paroksetynę w dawce 10 mg/dobę podano jej następnego dnia. W ciągu 24 godzin pacjentka uspokoiła się, a w ciągu 48 godzin zaburzenia motoryczne ustąpiły, w ciągu 4 dni pacjentka odpowiadała adekwatnie na pytania. Była zdolna do przemieszczania się i rozpoczęła rehabilitację.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Według Autorów jest to pierwszy opis przypadku interakcji memantyny z trimetoprymem, który spowodował wystąpienie drgawek mioklonicznych i majaczenie. Podobne interakcje obserwowano w przypadku zastosowania amantadyny.</p>
<p>[150] Papageorgiou i wsp. 2007</p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>79-letnia kobieta, u której 2 lata wcześniej stwierdzono postępujące zaburzenia pamięci, które wpływały negatywnie na codzienne czynności wykonywane przez pacjentkę. W skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) uzyskała 20 punktów. Rezonans magnetyczny wykazał umiarkowaną atrofię hipokampa i niewielkie, rozproszone ogniska atrofii w części korowej mózgu. U pacjentki zdiagnozowano prawdopodobną chorobę Alzheimera i rozpoczęto leczenie z zastosowaniem rywastygminy w dawce 3 mg/dobę, które przerwano 3 miesiące później ze względu na stałe zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Ponowna ocena stanu umysłowego pacjentki wykazała pogorszenie, ponieważ w skali MMSE uzyskała ona 18 punktów. Rozpoczęto leczenie donepezylem w dawce 5 mg/dobę przez pierwszych 3 miesiące, a następnie dawkę zwiększono do 10 mg/dobę. Po upływie 12 miesięcy doszło do pogorszenia zdolności poznawczych pacjentki, w skali MMSE uzyskała ona 12 punktów. Mąż pacjentki zauważył u niej również rzadko występujące drgawki miokloniczne w czasie snu. Ze względu na pogorszenie zdolności poznawczych pacjentki, do donepezylu dołączono memantynę w dawce 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień do uzyskania dawki docelowej dawki 20 mg/dobę. Po upływie 1 miesiąca, mąż zauważył postępujące zaostrzenie drgawek mioklonicznych. Po 3 tygodniach leczenia, gdy pacjentka otrzymywała memantynę w dawce 15 mg/dobę, drgawki miokloniczne występowały zarówno w nocy, jak i w dzień, upośledzając wykonywanie codziennych czynności przez pacjentkę. Przerwanie leczenia memantyną spowodowało szybkie ustąpienie drgawek mioklonicznych. Po upływie tygodnia nie odnotowano żadnych drgawek. Badanie EEG nie ujawniło odchyłań od normy. Badania morfologiczne krwi oraz badania biochemiczne również były prawidłowe.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na możliwość zaostrzenia drgawek mioklonicznych u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera leczonych memantyną. Dotychczas nie odnotowano w badaniach klinicznych innych przypadków takich działań niepożądanych.</p>
<p>[151] Horikawa i wsp. 2013</p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>68-letni pacjent przyjęty na oddział z powodu duszności i obrzęku nóg, został poddany konsultacji z powodu osłabionych zdolności poznawczych i problemów z zachowaniem, takich jak pobudzenie. Informacje uzyskane od znajomego pacjenta wskazywały, że już od kilku lat pamięć chorego ulegała stopniowemu pogorszeniu, pogłębiały się też problemy z kierowaniem pojazdem, robieniem</p>

	<p>zakupów. Ocena w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) wyniosła 13 punktów, a ocenę funkcjonalną oszacowano na stadium 6d (ciężkie zaburzenia poznawcze). Wyniki badania tomografii komputerowej wykazały rozproszoną i umiarkowaną atrofię mózgu. U pacjenta zdiagnozowano chorobę Alzheimera i przepisano mu memantynę w dawce początkowej wynoszącej 5 mg/dobę, którą po tygodniu zwiększono do 10 mg/dobę. Według badań laboratoryjnych przeprowadzonych na początku leczenia memantyną, stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi były w normie (1,1 mg/dl i 21,8 mg/dL), ale później stopniowo wzrosły do 1,5 mg/dl i 35,9 mg/dL po 14 dniach terapii. W wieku 35 lat u pacjenta zdiagnozowano cukrzycę, chociaż stężenie glukozy we krwi na czczo i stężenie glikohemoglobiny pozostawały w normie. W związku z powyższym uznano, że memantyna pogorszyła czynność nerek i przerwano terapię, a czynność nerek powróciła do normy.</p>
WNIOSKI	<p>Stosowanie memantyny przez okres 2 tygodnie pozwoliło na częściową poprawę pamięci oraz objawów behawioralnych i psychologicznych u pacjenta, zanim zostało przerwane, co wskazuje na wyższe stężenie leku ze względu na obniżony klirens nerek. Powyższe wyniki pokazują, że czynność nerek powinna być uważnie monitorowana u pacjentów leczonych memantyną, szczególnie u chorych, u których już występują zaburzenia w czynności nerek.</p>
[152] Savić i wsp. 2013	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Pacjenta A. 60-letni mężczyzna został hospitalizowany z powodu 3 epizodów utraty przytomności (pierwszy epizod zdarzył się podczas siedzenia, 2 następne podczas leżenia) trwających: 120, 90 i 60 sekund, z przerwami wynoszącymi około 3 minut. Epizody charakteryzowały się utratą napięcia mięśniowego, bez towarzyszenia innych objawów. Za każdym razem po odzyskaniu świadomości pacjent był splątany, ale reagował. W wieku 56 lat u pacjenta zdiagnozowano początki choroby Alzheimera, z tego względu przepisano mu memantynę w dawce 10 mg 2xdobę, którą przyjmował przez 24 miesiące przed wystąpieniem epizodów utraty przytomności. U pacjenta zdiagnozowano również nadciśnienie tętnicze, tachykardię, hipercholesterolemię i depresję, w wywiadzie nie odnotowano wcześniej występujących zdarzeń sercowo- lub mózgowo-naczyniowych, ani napadów padaczkowych u pacjenta oraz u jego rodziny. Pacjent stosował bisoprolol w dawce 2,5 mg/dobę przez 1 miesiąc, paroksetynę w dawce 30 mg/dobę przez 4 lata i haloperidol w dawce 1 mg/dobę przez 6 miesięcy przed wystąpieniem epizodów utraty przytomności. Podczas badania parametry życiowe i wyniki badań krwi pacjenta były w normie, z wyjątkiem podwyższonego stężenia cholesterolu i trójglicerydów. W badaniach EKG i EEG oraz w badaniach neurologicznych również nie stwierdzono nieprawidłowości. Wyniki badania tomografii komputerowej ujawniły jedynie uogólnioną atrofię korową. Natychmiast zaprzestano podawania wszystkich leków, w trakcie 3 dni pobytu w szpitalu nie doszło do kolejnych epizodów utraty przytomności, ani pogorszenia stanu zdrowia chorego. W trakcie pobytu w szpitalu, a następnie po jego opuszczeniu, pacjentowi stopniowo wprowadzano leki do uzyskania poprzednich dawek (bisoprolol wprowadzono w szpitalu, a pozostałe leki już w domu w okresie 3 tygodni), z wyjątkiem memantyny. Po upływie 10 dni przeprowadzono ponownie badania EKG i EEG oraz w badania neurologiczne, które nie wykazały nieprawidłowości. Po upływie 2 lat u pacjenta stwierdzono pogorszenie zdolności kognitywnych, ale bez wystąpienia epizodów utraty przytomności.</p> <p>Pacjent B. 70-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z podejrzeniem złamania kości przedramienia po wystąpieniu kilku epizodów utraty przytomności i upadku. Epizody charakteryzowały się zwiórczeniem ciała, bez toniczno-klonicznych cech i wystąpiły 3 razy w ciągu 4 godzin (2 pierwsze epizody wystąpiły podczas siedzenia, a ostatni podczas stania), każdy epizod trwał około 60 sekund. Nie wystąpiły żadne objawy wskazujące na możliwość utraty przytomności. Za każdym razem po odzyskaniu świadomości pacjent był splątany, ale reagował. U pacjenta 2 lata wcześniej zdiagnozowano chorobę Alzheimera oraz hipercholesterolemię, depresję i leżję lewego nerwu strzałkowego. W wywiadzie nie odnotowano wcześniej występujących zdarzeń sercowo- lub mózgowo-naczyniowych, ani napadów padaczkowych u pacjenta oraz u jego rodziny. Pacjenta leczono z zastosowaniem fluoksaminy w dawce 100 mg/dobę przez 12 miesięcy i memantyną w dawce 10 mg 2xdobę przez 15 miesięcy. Badania wykazały, że parametry życiowe i wyniki badania EKG pozostawały w normie. W badaniu EEG stwierdzono rozproszoną, nierytmiczną aktywność, bez ataków i ognisk. Wyniki tomografii komputerowej nie wykazały zmian patologicznych z wyjątkiem atrofii korowej. Wyniki badania RTG potwierdziły złamanie kości promieniowej. Badanie neurologiczne nie wykazało nieprawidłowości poza leżją lewego nerwu strzałkowego. Wyniki badań krwi były w normie, poza podwyższonym poziomem cholesterolu. Po przyjęciu do szpitala przerwano podawanie memantyny. Przeprowadzone po 10 dniach badania kontrolne EKG, EEG i krwi nie wykazały nieprawidłowości, pozwalając na zwolnienie pacjenta do domu. Zalecono stosowanie fluoksaminy w dotychczasowej dawce oraz atorwastatynę w dawce 10 mg/dobę. Po upływie 2,5 roku po wypisaniu pacjenta ze szpitala nie doszło do nowych epizodów utraty przytomności, natomiast nastąpiło pogorszenie zdolności poznawczych.</p>
WNIOSKI	<p>Przedstawione powyżej wyniki 2 pacjentów z chorobą Alzheimera stosujących przewlekle memantynę wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie leczenia, zwłaszcza u chorych ze schorzeniami współistniejącymi i stosujących inne leki.</p>

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 88 opracowań (badań) wtórnych [167]-[261] (opisanych w 95 referencjach) dotyczących zastosowania memantyny (chlorowodorku memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Odnaleziono:

- 12 raportów HTA (opisanych w 14 referencjach) [167]-[180],
- 37 przeglądów systematycznych (opisanych w 36 referencjach) [181]-[218],
- 16 przeglądów systematycznych z meta-analizą [219]-[234],
- 10 meta-analiz (opisanych w 14 referencjach) [235]-[248],
- 13 analiz zbiorczych [249]-[261].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 104. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [167]-[261].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Raporty HTA				
[167] Raport AHQR 2005 (aktualizacja raportu AHQR: [168] – Santaguida i wsp. 2004)	<p><u>Cel opracowania:</u> identyfikacja farmakologicznych metod leczenia otępienia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli (≥18 lat) pacjenci z rozpoznaniem otępieniem.</p> <p><u>Interwencje:</u> analiza łącznie obejmuje 97 leków. Ze względu na dużą liczbę analizowanych leków ograniczono się do wymienienia tych, które stanowią podstawę niniejszej analizy tj.: donepezyl, rywastygmina oraz memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Central, Medline, PreMEDLINE, Emnase, AMED, CINAHL, AgeLine, PsycINFO</i> w okresie czasu od 1996 do 1998 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, które uzyskały wynik ≥3 punktów w skali Jadad.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Winblad 1999.</p>	<p>W ramach analizy zidentyfikowano 3 badania RCT dotyczące zastosowania memantyny (2 badania dotyczyły populacji pacjentów z otępieniem naczyniowym). Wyniki analizowanych badań wykazały różnice w zakresie ogólnego pomiaru funkcji poznawczych. W zakresie całościowej oceny pacjentów tylko jedno badanie wykazało istotnie statystycznie wyniki w porównaniu z placebo. Dodatkowo, jedno badanie oceniło jakość codziennego życia pacjentów oraz ich zachowanie związane z chorobą. Analiza profilu bezpieczeństwa wiązała się z rezygnacją z powodu wystąpienia działań niepożądanych w zakresie 9-12% osób w grupie badanej (memantyna) i 3-7% w grupie placebo. Analiza pojedynczych działań niepożądanych między grupami nie wykazała istotnie statystycznych różnic. Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono nudności (placebo 3%, memantyna</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badania klinicznego zawartego w raporcie HTA [167]-[168], - Winblad 1999 [291], dotyczącego zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu, ponieważ uwzględniło mieszaną populację – otępienie typu Alzheimera i naczyniowe.</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

			5%), zawroty głowy (placebo 3-8%, memantyna 6-11%), biegunkę (placebo i memantyna 4%), pobudzenie (placebo 7,8%, memantyna 4-5%).	
[169] Raport IQWiG 2009 (A05-19C)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności memantyny w leczeniu choroby Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) w okresie do października 2008 roku. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, van Dyck 2007, Reisberg 2003, Peskind 2006, Tariot 2004, Porsteinsson 2008, 10116.</p>	<p>Analiza wyników zidentyfikowanych badań wykazała, że zastosowanie memantyny w leczeniu choroby Alzheimera wpływa na poprawę wykonywanych czynności dnia codziennego (0,14 [95% CI: 0,05; 0,23]) oraz funkcji poznawczych (0,20 [95% CI: 0,07; 0,33]). Ze względu na brak danych dotyczących oceny efektu dla wyżej wymienionych punktów końcowych Autorzy opracowania przyjęli wartości graniczne efektu wynoszące 0,2. Ponieważ oba przedziały ufności zaczynają się od wartości niższych niż 0,2 wyniki uznano za niewiarygodne. Podsumowując, brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność memantyny stosowanej jako monoterapia lub terapia skojarzona w leczeniu ChA. Analiza profilu bezpieczeństwa nie różni się znacząco od placebo. Autorzy podkreślają brak dostępnych badań dotyczących bezpośredniego porównania memantyny z innymi dostępnymi lekami.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [169], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], van Dyck 2007 [10], Reisberg 2003 [6], Peskind 2006 [11], Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87], z wyjątkiem badania Chen 2007 (10116) [381] z powodu braku dostępu do niego.</p>
[170] Raport IQWiG 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> uzupełnienie raportu końcowego A05-19C i dokumentu roboczego „Memantyna w leczeniu choroby Alzheimera”.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> zgodnie z raportem końcowym A05-19C i dokumentem roboczym „Memantyna w leczeniu choroby Alzheimera”.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> zgodnie z raportem końcowym A05-19C i dokumentem roboczym „Memantyna w leczeniu choroby Alzheimera”.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 9 badań (brak danych bibliograficznych włączonych badań).</p>	<p>Wszystkie 9 badań uwzględnionych w ocenie, zostało sklasyfikowanych jako istotne zarówno w raporcie końcowym A05-19C, jak i w dokumencie roboczym „Memantyna w leczeniu choroby Alzheimera”. Siedem badań porównywało zastosowanie memantyny w monoterapii z placebo, natomiast 2 badania porównywało zastosowanie memantyny w połączeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do inhibitora cholinesterazy i placebo. Meta-analiza wyników wykazała istotnie statystyczny wpływ na korzyść memantyny w odniesieniu do poprawy funkcjonalności życia dnia codziennego oraz funkcji poznawczych. Zidentyfikowane badania udowadniają skuteczność zastosowania memantyny u pacjentów z ChA w odniesieniu do zapobiegania pogorszenia funkcji poznawczych.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych 2 nowo włączonych badań, zawartych w raporcie HTA [170], nie było możliwe ich zidentyfikowanie.</p>
[171] Hulstaert i wsp. 2009 (raport KCE 2009)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i opłacalności obecnie dostępnych farmakologicznych i nefarmakologicznych terapii w leczeniu choroby Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> nefarmakologiczne metody leczenia oraz farmakologiczne metody leczenia ChA (inhibitory cholinesterazy, memantyna, Ginko-biloba, leki przeciwpsychotyczne</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane Database, DARE, Medline w okresie czasu do połowy 2004 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> raporty HTA oraz przeglądy systematyczne dotyczące farmakologicznych metod leczenia ChA opublikowane do 2003 roku, natomiast w odniesieniu do nefarmakologicznych metod poszukiwano literatury do 2004 roku.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87] (oraz opracowania wtórne).</p>	<p>Analiza wyników zidentyfikowanych badań wykazała niewielki wpływ monoterapii z wykorzystaniem memantyny w zakresie poprawy funkcji poznawczych. Dodatkowo Autorzy opracowania odnaleźli dwa badania porównujące zastosowanie memantyny w terapii skojarzonej z inhibitorami cholinesterazy w okresie 6 miesięcy. Wśród pacjentów z oceną nasilenia choroby Alzheimera między 3-14 punktów według skali MMSE zaobserwowano pozytywne rezultaty leczenia w odniesieniu do poprawy funkcji poznawczych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [171], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87].</p>

	i antydepresanty).			
[172] Bond 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> dokonanie przeglądu i aktualizacji wytycznych NICE dotyczących oceny skuteczności i efektywności kosztowej donepezylu, rywastygminy, galantaminy w leczeniu ChA o lekkim lub umiarkowanym nasileniu i memantyny w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Library</i> (2009 Issue 4, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>), <i>MEDLINE</i>, <i>MEDLINE In-Process & Other Non-Index Citations</i>, <i>EMBASE</i>, <i>PsycINFO</i>, <i>EconLit</i>, <i>ISI Web of Science Databases – Science Citation Index</i>, <i>Conference Proceedings Citation Index</i>, <i>BIOSIS</i>, <i>Centre for Reviews and Dissemination CRD (NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effects)</i>, w celu identyfikacji badań trwających przeszukano bazę <i>clinicaltrials.gov</i>. Bazy przeszukano w miarę możliwości w okresie od 2004 roku do teraźniejszości. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim i dotyczące ludzi, wyłącznie przeglądy systematyczne klinicznych badań z randomizacją oraz kliniczne badania z randomizacją.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Van Dyck 2007, Porsteinsson 2008.</p>	<p>Analiza uzyskanych wyników zidentyfikowanych badań nie wykazała wystarczających dowodów potwierdzających przewagę kliniczną któregośkolwiek leku nad pozostałymi analizowanymi preparatami. Wyniki analizy potwierdzają korzystny wpływ stosowania ChEI w leczeniu choroby Alzheimera (w łagodzeniu jej objawów). Autorzy przeglądu jednak podkreślają fakt, że nie wiadomo jakiego rzędu jest to efekt. Istnieją również dowody kliniczne, które potwierdzają, że ChEI umożliwiają kontrolę postępu choroby. Autorzy zaznaczają również, że memantyna jest skuteczna w leczeniu choroby Alzheimera, jednak liczba dowodów naukowych potwierdzająca ten fakt jest znacznie niższa niż w przypadku leków z grupy ChE. Dodatkowo należy zaznaczyć, że Autorzy analizy podkreślili brak wiarygodnych badań dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu ChA (raport oparty na dwóch badaniach o umiarkowanej jakości). Autorzy odnaleźli również badanie dotyczące porównania memantyny w terapii skojarzonej z ChEI vs ChEI + placebo. Wyniki tego badania nie wykazały istotnie statystycznej przewagi na grupą kontrolną. Wyniki te zestawiono z wynikami przeglądu poprzedniej wersji raportu z 2004 roku, w którym wykazano przewagę memantyny + ChEI nad placebo + ChEI w zakresie funkcji poznawczych, zachowania oraz ogólnej oceny stanu zdrowia. Prawdopodobnym powodem uzyskanej różnicy w wynikach było zestawienie w nowym badaniu memantyny z 3 inhibitorami cholinesterazy (galantamina wchodziła w interakcję z memantyną), natomiast w istniejącym badaniu stosowano wyłącznie donepezyl.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [172], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: van Dyck 2007 [10], Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87].</p>
[173] Raport NICE 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy, memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> przeglądy systematyczne badań randomizowanych dotyczących zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy, memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 6 badań dotyczących memantyny (brak danych bibliograficznych włączonych badań).</p>	<p>Autorzy raportu zidentyfikowali meta-analizę 6 badań RCT porównujących zastosowanie memantyny w monoterapii względem placebo oraz w politerapii (memantyna + ChEI vs placebo + ChEI). Meta-analiza wyników badań dotyczących zastosowania memantyny w monoterapii względem placebo wykazała poprawę w zakresie funkcji poznawczych mierzonych według skali SIB (SMD=-0,26; p<0,0001), wykonywania czynności dnia codziennego (SMD=-0,18; p<0,0007), oceny ogólnego stanu zdrowia (SMD=-0,22; <0,0001), jak również w odniesieniu do poprawy w zachowaniu (SMD=-0,12; p=0,03). Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania memantyny okazała się zbliżona do placebo, częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 74% w grupie badanej i 73% w grupie placebo. Do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należy zaliczyć pobudzenie oraz nadciśnienie tętnicze. Meta-analiza wyników badań dotyczących zastosowania politerapii (memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl) nie wykazała żadnych korzyści w zakresie: poprawy funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia,</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto raport HTA [173].</p>

			zachowania oraz sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego przez pacjentów z chorobą Alzheimera. Analiza wyników obu badań z 2004 i 2008 roku nie wykazała żadnych dodatkowych korzyści terapii skojarzonej. Podsumowując, przeprowadzona meta-analiza wykazała przewagę stosowania memantyny nad placebo u pacjentów z chorobą Alzheimera w większości analizowanych punktów końcowych.	
[174] Raport NICE 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i efektywności kosztowej stosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy i memantyny w leczeniu ChA</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Alzheimera</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Library (CDSR, CENTRAL), Medline, Medline In Process, Embase, PsycINFO, EconLIT, ISI Web of Science Databases: Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index Biosis, CRD: NHSEED, HTA, DARE</i> w okresie czasu od listopada 2004 do marca 2010 roku. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, przeglądy systematyczne badań z randomizacją oraz badania z randomizacją dotyczące zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy w leczeniu ChA o umiarkowanym nasileniu i memantyny w leczeniu ciężkiego nasilenia choroby opublikowane do 2004 roku.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Van Dyck 2007, Porsteinsson 2008.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano badania dotyczące zastosowania memantyny względem placebo (w tym badania dotyczące politerapii: memantyna + ChEI vs placebo + ChEI).</p> <p>W wyniku przeglądu porównano dwa badania dotyczące zastosowania memantyny względem placebo w monoterapii. Oba badania wykazały poprawę w odniesieniu do sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego przez pacjentów z ChA. Autorzy przeprowadzili również meta-analizę wyników dwóch badań z 2003 i 2007 roku, która wykazała istotną różnicę w uzyskanych efektach leczenia na korzyść memantyny zarówno 12. tygodniu badania (WMD=0,88 [95% CI: -0,09; 1,84]; p=0,075) oraz w 24.-28. tygodniu (WMD=1,41 [95% CI: 0,04; 2,78]; p=0,044) w skali ADCS-ADL₁₉ i w 24.-28. tygodniu (WMD=-0,34 [95% CI: -0,55; -0,13]; p=0,002) w skali FAST. W zakresie poprawy w zachowaniu pacjentów nie obserwowano istotnie statystycznych różnic. Z kolei ocena ogólnego stanu zdrowia pacjentów wykazała istotnie statystyczną poprawę w grupie chorych leczonych memantyną (WMD=-0,3 [95% CI: -0,47; -0,13]; p<0,001) w skali CIBIC-Plus w 24.-28. tygodniu. Analiza wyników zastosowania memantyny w monoterapii wykazała poprawę w zakresie funkcji poznawczych 12. tygodniu (WMD=4,15 [95% CI: 0,52; 7,78]; p=0,025) w skali SIB, ale nie w 24.-28. tygodniu (WMD=3,25 [95% CI: -2,23, 8,74], p=0,245). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy zaliczyć pobudzenie oraz nadciśnienie tętnicze. Meta-analiza wyników badań dotyczących zastosowania politerapii (memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl) nie wykazała żadnych korzyści w zakresie: poprawy funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia, zachowania oraz sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego przez pacjentów z chorobą Alzheimera. Analiza wyników obu badań roku nie wykazała żadnych dodatkowych korzyści terapii skojarzonej.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [174], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: van Dyck 2007 [10], Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87].</p>
[175] Loveman i wsp. 2006	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy w leczeniu ChA o lekkim lub umiarkowanym nasileniu i memantyny w umiarkowanym</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, przeglądy systematyczne badań z randomizacją oraz badania z randomizacją porównujące zastosowanie leku + placebo vs inny lek + placebo</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004.</p>	<p>W ramach analizy zidentyfikowano 2 badania dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Analiza wyników tych badań wykazała poprawę w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego przez pacjentów z ChA. W obu przypadkach odnotowano przewagę (odnotowano znacząco mniejsze pogorszenie) stosowania memantyny nad placebo (1 badanie: -2,0±0,50 vs -3,4±0,51, p=0,03, 2 badanie: -3,1±6,79 vs -</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [175], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu:</p>

	<p>lub ciężkim nasileniu. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rozpoznąną chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p>		<p>5,2±6,33, p=0,02). Mniejsza różnica w wynikach między porównywanymi grupami w drugim badaniu może być spowodowana zastosowaniem terapii skojarzonej memantyny + donepezyl vs placebo + donepezyl. Również oba badania wykazały przewagę grupy badanej nad kontrolną w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia (średnia zmiana względem wartości początkowych: monoterapia – 4,5±1,12 vs 4,8±1,09, p=0,06, politerapia 4,41±0,074 vs 4,66±0,075, p=0,03), jak i poprawy funkcji poznawczych (średnia zmiana względem wartości początkowych: monoterapia – 0,9±0,67 vs -2,5±0,69, p<0,001, politerapia -4,0±11,34 vs -10,1±13,50, p<0,001). Analiza wyników dotycząca oceny stanu zdrowia według skali MMSE wykazała poprawę w obu badaniach, chociaż różnica między grupami w wynikach w monoterapii nie była istotna statystycznie ([średnia±SD] monoterapia: 7,8±3,76 vs 8,1±3,60; politerapia 9,9±3,13 vs 10,2±2,98). Wyniki odnoszące się do poprawy zachowania pacjentów z ChA wykazały w przypadku zastosowania monoterapii brak istotnych statystycznie różnic względem placebo, natomiast w politerapii odnotowano pogorszenie względem placebo. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała w przypadku zastosowania monoterapii podobną częstość działań niepożądanych jak w przypadku placebo (84% vs 87%). Większość zgłaszanych dolegliwości miała charakter łagodny bądź umiarkowany i nie były związane z zastosowanym leczeniem. Analiza profilu bezpieczeństwa politerapii wiązała się z większą częstością występowania działań niepożądanych w grupie badanej (78% vs 72%). Większość działań niepożądanych oceniono jako łagodne lub umiarkowane w nasileniu i nie były one związane z badanym lekiem.</p>	<p>Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74].</p>
<p>[176] Raport COCHTA 2005</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Winblad 1999.</p>	<p>Analiza wyników 2 badań RCT wykazała, że stosowanie memantyny jest skuteczne w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Zastosowanie memantyny w monoterapii lub w terapii skojarzonej z wykorzystaniem donepezylu wykazuje przewagę nad placebo w zakresie poprawy funkcjonalności życia dnia codziennego, funkcji poznawczych. Nie wykazano skuteczności w odniesieniu do ogólnej poprawy stanu zdrowia.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [176], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], z wyjątkiem badania Winblad 1999 [291].</p>
<p>[177] Raport CADTH 2008, [178] Raport CADTH 2012</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny w skojarzeniu z inhibitorami ChE u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Cochrane Library (Issue 5, 2012), CRD, CRI, EuroScan, bazy kanadyjskich i międzynarodowych agencji HTA, internet, w okresie od 2003 roku do maja 2012 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, dotyczące zastosowania memantyny w skojarzeniu z inhibitorami ChE u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub</p>	<p>W raporcie HTA uwzględniono 7 badań klinicznych z zastosowaniem memantyny w skojarzeniu z inhibitorami ChE u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wyniki uwzględnionych badań były zróżnicowane w zakresie efektywności terapii skojarzonej. Terapia skojarzona była bezpieczna i dobrze tolerowana, najczęściej występujące działania niepożądane to: splątanie,</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [177]-[178], dotyczące zastosowania memantyny w</p>

	<p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, inhibitory ChE.</p>	<p>ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Porsteinson 2008, Feldman 2006, Schmitt 2006, Tariot 2004, Cummings 2006, Riepe 2006, Riepe 2007, Dantoine 2006, Choi 2011, Farlow 2010, Howard 2012, Weiner 2011, Olin 2010, Lopez 2009.</p>	<p>ból głowy, nudności, wymioty, zawroty głowy.</p>	<p>analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Porsteinson 2008 [87], Feldman 2006 [78], Schmitt 2006 [77], Cummings 2006 [76], Riepe 2006 [112], Riepe 2007 [113], Dantoine 2006 [125], Howard 2012 [1], Weiner 2011 [124], Olin 2010 [127], Lopez 2009 [105], z wyjątkiem badań Choi 2011, Farlow 2010 ze względu na stosowanie rywastygminy w plastrach.</p>
<p>[179] Raport NHSC 2001 (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie obecnie dostępnych danych dotyczących zastosowania memantyny u pacjentów chorobą Alzheimera lub otępieniem naczyniowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera lub otępieniem naczyniowym.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak informacji na temat włączonych badań.</p>	<p>Memantyna jest pierwszym lekiem przeznaczonym do terapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz pacjentów z otępieniem naczyniowym. Jest to rosnąca grupa chorych, których leczenie wymaga dużych nakładów finansowych.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto raport HTA [179].</p>
<p>[180] Hyde i wsp. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przeprowadzenie oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej donepezylu, rywastygminy, galantaminy oraz memantyny w leczeniu ChA, aktualizacja dokumentu NICE 2007.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina oraz memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Medline In Process, Embase, Cochrane Library, PsycINFO, EconLIT, ISI Web of Science Databases (Science Citation, Index, Conference Proceedings Citation Index- and Biosis), CRD (NHSEED, HTA, DARE), w okresie czasu od stycznia 2004 do marca 2010 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją oraz przeglądy systematyczne badań RCT</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Van Dyck 2007, Tariot 2004.</p>	<p>Wyniki dokonanego przeglądu wykazały dodatkowe 1 badanie względem raportu NICE 2007, które dotyczyło 350 pacjentów. Dodatkowo Autorzy uznali za niewłaściwe porównywanie memantyny + ChEI vs ChEI + placebo i w związku z tym z niniejszego przeglądu wykluczono 1 badanie. Wyniki włączonych badań wykazały istotne statystycznie różnice w zakresie ogólnego stanu zdrowia jak i funkcjonalności pacjentów. Reasumując Autorzy podkreślają, że nie ma żadnych nowych dowodów dotyczących memantyny w odniesieniu do oceny skuteczności. Dodatkowo należy podkreślić, że memantyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu ChA.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [180], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74].</p>
Przeglądy systematyczne				
<p>[181] Cummings i wsp. 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> określenie częstości występowania w badaniach klinicznych efektów zdrowotnych w zakresie poprawy w zachowaniu u pacjentów z ChA.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl,</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Biosis, SciSearch, Adis Clinical Trials Insight w okresie czasu od roku 1990 do terażniejszości, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo) oraz badania otwarte (ang. <i>open-label</i>) dotyczące zastosowania memantyny lub inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z ChA w zakresie oceny stanu</p>	<p>Analiza wyników 13 badań RCT (opisanych w 15 referencjach) wykazała istotną statystycznie poprawę w zachowaniu u pacjentów z ChA w 8 z 15 referencji w wyniku stosowania interwencji lekowej w porównaniu z placebo. Różnica wyników (interwencja lekowa-placebo) w zakresie wskaźnika NPI w porównaniu z wartościami początkowymi wyniosła między 2,0 a 6,86 punktów na korzyść interwencji lekowej (w badaniach, w których stosowano memantynę różnica ta wahała się między 3,3 a 3,8). Analiza wyników badania</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [181], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu:</p>

	rywastygmina.	zachowania. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2006, Dautzenberg 2006.	otwartego obejmującego 47 pacjentów leczonych przy zastosowaniu memantyny wykazała ogólny spadek wskaźnika NPI względem wartości początkowych. Wyniki badań <i>open-label</i> wykazały, że zastosowanie ChEI wiąże się lepszymi wynikami uzyskanymi w skali NPI w porównaniu z pacjentami stosującymi memantynę w ramach monoterapii. Podsumowując analiza wyników badań RCT i prób otwartych wskazuje na korzystny efekt leczenia z zastosowaniem leków przeciwko otępieniu na poprawę w zakresie zachowania pacjentów z ChA.	Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], Peskind 2006 [11], Dautzenberg 2006 [103].
[182] Mohan i wsp. 2009	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania memantyny w leczeniu zespołu Downa w przebiegu ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zespołem Downa w przebiegu choroby Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> CENTRAL, Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, BIOSIS, SCI, SSCI, NRR w okresie czasu do października 2008 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją porównującą chlorowodorek memantyny z placebo w leczeniu zespołu Downa w przebiegu ChA. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych badań klinicznych.	W publikacji nie opisano wyników przeprowadzonego przeglądu, Autorzy przedstawili jedynie punkty końcowe, które zostały wzięte pod uwagę podczas analizy: poprawa w zakresie ogólnego funkcjonowania i zdolności poznawczych, poprawa związana z zachowaniem, a także w zakresie poprawy zdolności funkcjonowania pacjenta w życiu codziennym. W analizie dodatkowo oceniono ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zgonu, a także zmniejszenie stresu wśród osób opiekujących się chorymi.	W przeglądzie systematycznym nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych [182].
[183] Sink i wsp. 2005	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakoterapii w leczeniu neuropsychiatrycznych objawów otępienia. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem. <u>Interwencje:</u> typowe leki przeciwpsychotyczne, nietypowe leki przeciwpsychotyczne, antydepresanty, inhibitory cholinesterazy (donepezyl, rywastygmina, galantamina) oraz memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews w okresie czasu od 1966 do 2004 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną placebo i meta-analizy dotyczące zastosowania jakiegokolwiek farmakoterapii u pacjentów z otępieniem, które obejmowały wyniki neuropsychiatryczne. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004.	W wyniku przeglądu Autorzy zidentyfikowali 2 badania dotyczące zastosowania memantyny. Jedno badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w zakresie uzyskanych punktów według skali NPI. Z kolei drugie badanie wykazało istotne statystycznie różnice w zakresie uzyskanych punktów wg skali NPI. W grupie otrzymujących memantynę nastąpiła zmiana o 0,1 punktu, podczas gdy w grupie placebo zmiana wyniosła 3,7 punktu (p=0,002), choć uzyskane wyniki uznano za niejasne pod względem klinicznej istotności. Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że memantyna może mieć korzystny wpływ na poprawę funkcji poznawczych oraz funkcjonalności pacjentów. Wyniki nie wykazują skuteczności memantyny w leczeniu objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [183], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74].
[184] Jones i wsp. 2010	<u>Cel opracowania:</u> ocena bezpieczeństwa zastosowania memantyny w porównaniu z ChEI. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, inhibitory cholinesterazy.	<u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> meta-analizy i analizy zbiorcze pochodzące z EMA lub European SPC. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak pierwotnych badań klinicznych, omówiono Raport European Medicines Evaluation Agency (EMA, 2006), Cochrane Collaboration (McShane 2006).	Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania memantyny wykazała korzystny profil tolerancji zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (1-10%) związanych z zastosowaniem memantyny należy zaliczyć: zaparcia, zawroty głowy, ból głowy, nadciśnienie oraz senność. Analiza porównawcza memantyny i inhibitorów cholinesterazy wykazała odmienny profil bezpieczeństwa. ChEI znacznie częściej wiążą się z występowaniem działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym w porównaniu do memantyny. Reasumując, występowanie interakcji między lekami, przeciwwskazań i ostrzeżeń znacznie częściej odnotowywano w przypadku inhibitorów cholinesterazy w porównaniu z zastosowaniem memantyny.	W przeglądzie systematycznym [184] uwzględniono opracowania wtórne, a nie pierwotne badania, dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu.

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

<p>[185] Raina i wsp. 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznych metod leczenia otępienia. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli chorzy z rozpoznany otępieniem. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina, takryna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Premedline, Embase, Allied and Complementary Medicine Database, CINAHL, AgeLine, PsycINFO</i> w okresie czasu od stycznia 1986 do listopada 2066 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją dotyczące oceny farmakologicznych metod leczenia dorosłych z rozpoznany otępieniem, włączono badania, które uzyskały wynik ≥ 3 punkty w skali Jadad. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Winblad 1999, Reisberg 2003, Tariot 2004.</p>	<p>Wyniki przeprowadzonej analizy zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania zarówno inhibitorów cholinesterazy, jak i memantyny w leczeniu otępienia wykazały, że leki te mogą istotnie statystycznie wpływać na poprawę funkcji poznawczych oraz na całościową ocenę otępienia. Wyniki 6 badań dotyczących zastosowania memantyny wykazały, że memantyna ma pozytywny wpływ na poprawę funkcji poznawczych, jak i ogólną ocenę stanu klinicznego pacjentów. Jednak wyniki dotyczące funkcji poznawczych nie były klinicznie istotne. Wyniki wykazały dodatkowo poprawę jakości życia u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Alzheimera w wyniku stosowania memantyny. Do najczęstszych działań niepożądanych w wyniku zastosowania memantyny należy zaliczyć: objawy żołądkowo-jelitowe, zawroty i bóle głowy. Memantyna charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z donepezylem.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [185], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Peskind 2006 [11], Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74]. Badanie Winblad 2004 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło populacji mieszanej – otępienie typu Alzheimera i naczyniowe.</p>
<p>[186] Livingston i wsp. 2004</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena bezpieczeństwa stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rozpoznaną chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> (1966–2003), <i>Embase</i> (1994-2003), <i>Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Specialised Register</i> (data przeszukania 03.01.2004), <i>Cochrane review w Areosa Sastre and Sherriff</i>, 2003. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane dotyczące zastosowania memantyny. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winblad 1999.</p>	<p>Wyniki 2 zidentyfikowanych w ramach przeglądu badań wykazały, że NNT dla ogólnej oceny zdrowia pacjentów stosujących memantynę w porównaniu z placebo wyniosło 3 (umiarkowane do ciężkiego nasilenia) i 6 (ciężkie nasilenie choroby). W odniesieniu do sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego NNT wyniosło 4 (ciężkie nasilenie choroby) i 8 (umiarkowane do ciężkiego nasilenia). W zakresie funkcji poznawczych NNT wyniosło 7 dla umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby. Wielkość uzyskanego efektu w wyniku zastosowania memantyny w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wahała się między 0,32 a 0,62. Podsumowując, zastosowanie memantyny wiąże się z niewielkimi skutkami ubocznymi oraz z umiarkowaną wielkością efektu klinicznego.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Reisberg 2003 [6] dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu, zawarte w przeglądzie systematycznym [186]. Badanie Winblad 2004 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło populacji mieszanej – otępienie typu Alzheimera i naczyniowe.</p>
<p>[187] Schmitt i wsp. 2006</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny, galantaminy, donepezylu, rywastygminy u pacjentów z ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanie lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> w okresie czasu od 1990 do 2005 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania kliniczne. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winblad 1999, Tariot 2004.</p>	<p>Wyniki 3 zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wykazały jej przewagę nad placebo w zakresie stabilizacji funkcji poznawczych, w szczególności dotyczących pamięci i wzroku. Obserwowano również polepszenie w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (w tym umiejętności rozmowy) w wyniku stosowania memantyny. Wyniki w zakresie poprawy w zachowaniu pacjentów również były znaczące w wyniku podania memantyny w porównaniu do placebo. Inne badanie porównujące zastosowanie memantyny/donepezylu vs placebo/donepezyl wykazało polepszenie w zakresie funkcji poznawczych, a szczególnie w obszarze pamięci, porozumiewania się i wykonywania zajęć praktycznych w wyniku podania memantyny/donepezylu. Dodatkowo, zastosowanie memantyny powodowało mniejszy spadek sprawności w wykonywaniu czynności dnia</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [187], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74]. Badanie Winblad 2004 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło populacji mieszanej – otępienie typu Alzheimera i naczyniowe.</p>

			codziennego. Wyniki tego badania wykazały, że zastosowanie terapii skojarzonej: memantyna + donepezyl jest skuteczniejsze od zastosowania samego donepezylu u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	
[188] Heinen-Kammerer i wsp. 2006	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanie lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> CDSR, Cochrane Library – Central, Derwent Drug File, Embase, Embase Alert, ISTPB + ISTP/ISSHP, Medline, Medline Alert, NHS-CRD-DARE, NHS-EED, IPA, BIOSIS Previews, Elsevier BIOBASE, NHS-CRD-HTACC00, w okresie czasu do czerwca 2005 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim lub niemieckim, meta-analazy, badania z randomizacją lub badania kliniczne bez randomizacji dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera dotyczące efektywności klinicznej:</u> Reisberg 2003, Rive 2004, Winblad 1999.</p>	<p>Wyniki włączonych w ramach przeglądu badań dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu ChA wykazały jej skuteczność terapeutyczną. Wykazano, że stosowanie memantyny może prowadzić do osiągnięcia lepszej jakości życia pacjentów z chorobą Alzheimera oraz ich opiekunów, a także może opóźnić konieczność stałej opieki pielęgniarstwa i konieczności przyjęcia do domu opieki. Analiza profilu bezpieczeństwa zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania memantyny wykazała brak istotnych różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych w porównaniu z placebo.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [188], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6] i Rive [7]. Badanie Winblad 2004 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło populacji mieszanej – otepienie typu Alzheimera i naczyniowe.</p>
[189] McShane i wsp. 2006	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera, otepieniem naczyniowym lub otepieniem mieszanym.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> CENTRAL (do czerwca 2005 roku), Medline (od 1966 do 2005 roku), Embase (od 1980 do 2005 roku), PsycINFO (od 19887 do 2005 roku), CINAHL (od 1982 do 2004 roku), SIGLE - Grey Literature in Europe (od 1980 do 2004 roku), ISTP - Index to Scientific and Technical Proceedings (do maja 2010 roku), INSIDE - BL database of Conference Proceedings and Journals (do czerwca 2000 roku), Aslib Index to Theses - UK and Ireland theses (od 1970 do 2003 roku), Dissertation Abstract (od 1861 do 2003 roku), http://clinicalstudies.info.nih.gov/, National Research Register (2005 rok), ClinicalTrials.gov (styczeń 2006 rok), LILACS - Latin American and Caribbean Health Science Literature (kwiecień 2003), http://www.forestclinicaltrials.com/ (wrzesień 2005 rok), ClinicalStudyResults.org (luty 2006 rok), http://www.lillytrials.com/index.shtml (sierpień 2005 rok), ISRCTN Register (wrzesień 2005 rok), IPFMA Clinical trials Register (wrzesień 2005 rok).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z otepieniem.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Ditzler 1991, Gortelmeyer 1992, Pantev 1993, Peskind 2004, Reisberg 2003, Tariot 2004, Winblad 1999, van Dyck 2007, Bakchine 2008, Porsteinsson 2008, 10116, MRZ-9104, MRZ-9102, MRZ-9206.</p>	<p><u>Wyniki w zakresie choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu:</u> 2 z 3 zidentyfikowanych badań wykazały stosunkowo niewielki korzystny wpływ memantyny. Zgromadzone dane wskazują na korzystny wpływ w odniesieniu do poprawy funkcji poznawczych mierzonej według skali SIB (0-100 punktów) (2,97 [95% CI: 1,68; 4,26]; p<0,00001), możliwości wykonywania czynności dnia codziennego mierzonej według skali ADCS-ADLsev (0-54 punkty) (1,27 [95% CI: 0,44; 2,09]; p=0,003) oraz w poprawie zachowania według skali NPI (zakres do 144 punktów) (2,76 [95% CI: 0,88; 4,63]; p=0,004). Ogólna zmiana (włączonych opublikowanych badań) wyniosła 0,28 [95% CI: 0,15; 0,41]; p=0,0001.</p> <p><u>Wyniki w zakresie choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:</u> Zgromadzone dane pochodzące z 3 nieopublikowanych badań wskazują marginalne korzyści ze stosowania memantyny w zakresie poprawy funkcji poznawczych według skali ASAS-cog (zakres do 70 punktów) (0,99 [95% CI: 0,21; 1,78]; p=0,01).</p> <p>Pacjenci przyjmujący memantynę byli nieco mniej narażeni na wystąpienie nadmiernego pobudzenia (134/1739, 7,7% w porównaniu z placebo (175/1873, 9,3%; OR=0,78 [95% CI: 0,61; 0,99]; p=0,04). Efekt ten był nieco większy w umiarkowanym i ciężkim nasileniu choroby (58/506, 12% vs 88/499, 18%; OR=0,6 [95% CI: 0,42; 0,86]; p=0,005). Reasumując, zastosowanie memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera jest skuteczne i bezpieczne.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [189], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], van Dyck 2007 [10], Bakchine 2008 [13], Porsteinsson 2008 [87]. Pozostałych badań nie uwzględniono w analizie, ponieważ badania Winblad 1999 [291], Gortelmeyer 1992 [382], Pantev 1993 [383], Ditzler 1991 [384], dotyczyły mieszanej populacji (otepienie typu Alzheimera i naczyniowe). Nie uwzględniono również publikacji Peskind 2004 [385], ponieważ brak dostępu do doniesienia konferencyjnego, ale uwzględniono pełnotekstową publikację</p>

				<p>badania Peskind 2006 [11]. Brak dostępu do badania Chen 2007 (10116) [381]. Brak dostępu do badań nieopublikowanych 10116, MRZ-9104 [386], MRZ-9102 [387], MRZ-9206 [388].</p>
[190] Rossom i wsp. 2004	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera lub z otępieniem naczyniowym. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera lub otępieniem naczyniowym. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> w okresie czasu od 1970 do 2005 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), grupy równoległe dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera lub otępienia naczyniowego. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winblad 1999, Tariot 2004.</p>	<p>Analiza wyników 5 zidentyfikowanych badań w ramach przeprowadzonego przeglądu wykazała, że stosowanie memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera lub z otępieniem naczyniowym jest skuteczna zarówno jako monoterapia, jak i jako terapia skojarzona w połączeniu z donepezylem. Dodatkowo memantyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Memantyna jest szczególnie skuteczna w odniesieniu do poprawy funkcji poznawczych oraz ogólnego stanu zdrowia w umiarkowanym lub ciężkim nasileniu choroby Alzheimera oraz poprawy funkcji poznawczych w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu otępienia naczyniowego.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [190], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74]. Badanie Winblad 2004 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło populacji mieszanej – otępienie typu Alzheimera i naczyniowe.</p>
[191] Olsen i wsp. 2005	<p><u>Cel opracowania:</u> dokonanie przeglądu danych dotyczących zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy, memantyny w leczeniu otępienia. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem. <u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Web of Science, PubMed, Cochrane Library and SveMed.</i> <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Ditzer 1991, Reisberg 2003, Winblad 1999.</p>	<p>Wyniki analizy zidentyfikowanych badań wykazały poprawę w wyniku stosowania analizowanych interwencji w odniesieniu do funkcji poznawczych względem placebo. Ocena zdolności funkcjonowania i wykonywania czynności dnia codziennego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi lekami. Ogólna ocena stanu zdrowia pacjentów wykazała istotne statystycznie różnice względem placebo. Analiza badań obejmująca pacjentów z ciężką postacią otępienia wykazała znaczną przewagę analizowanych interwencji nad placebo w odniesieniu do sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz ogólnej oceny stanu zdrowia. Reasumując, <i>donepezyl</i>, galantamina i rywastygmina są skuteczniejsze u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym nasileniem choroby Alzheimera, natomiast w nasileniu ciężkim skuteczna jest memantyna oraz donepezyl.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [191], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6]. Pozostałych badań nie uwzględniono w analizie, ponieważ badania Winblad 1999 [291], Ditzler 1991 [384], dotyczyły mieszanej populacji (otępienie typu Alzheimera i naczyniowe).</p>
[192] Robinson i wsp. 2006 Błąd! Nie można odnaleźć	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, AdisBase</i> w okresie czasu od 1980 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera</p>	<p>Wyniki 2 z 4 badań dotyczących stosowania memantyny jako monoterapii wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie ogólnego stanu zdrowia w porównaniu do placebo lub w porównaniu do stabilnej dawki donepezylu. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Alzheimera, stosowanie memantyny lub donepezylu + memantyny również utrzymuje</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [192], dotyczące zastosowania</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<p>źródła odwołań.</p>	<p>o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna</p>	<p>o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> van Dyck 2007, Reisberg 2003, Tariot 2004, Winblad 2004, Bakchine 2005, Porsteinsson 2008, Peskind 2006.</p>	<p>wysoką wydajność funkcji poznawczych w stosunku do placebo lub placebo + donepezylu. Meta-analiza wyników wskazuje na istotne statystycznie korzyści ze stosowania memantyny w zakresie ogólnego stanu zdrowia i funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub ciężkim nasileniu oraz pozytywnie wpływa na te punkty u pacjentów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Memantyna charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane w większości raportowane były jako łagodne lub umiarkowane. Działania niepożądane były zgłaszane przez 70% pacjentów przyjmujących zarówno memantynę jak i placebo, ale większość z nich nie została uznana jako związana z działaniem leku. Stosowanie memantyny wiązało się z większą częstością występowania zawrotów głowy, bólu głowy, zaparć, senności, niż w przypadku placebo. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,7% osób stosujących memantynę i 13,8% otrzymujących placebo.</p>	<p>memantyny w analizowanym wskazaniu: van Dyck 2007 [10], Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87], Peskind 2006 [11]. Nie włączono publikacji Bakchine 2005 [390] i Winblad 2004 [389], ponieważ brak dostępu do tych doniesień konferencyjnych, ale w przypadku publikacji Bakchine 2005 uwzględniono pełnotekstową publikację Bakchine 2008 [13].</p>
<p>[193] Lanctot i wsp. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy, takryny, memantyny u pacjentów z ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, takryna, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Pubmed, Cochrane Library w okresie do października 2008 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> meta-analizy dotyczące zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy, takryny, memantyny u pacjentów z ChA. <u>Opracowania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Emre 2002, Gauthier 2008, Raina 2008, Wilkinson 2007, Winblad 2007, McShane 2006, Gauthier 2005, Livingston 2004.</p>	<p>Analiza zidentyfikowanych badań wykazała, że zastosowanie memantyny wiąże się z niewielką poprawą w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Dodatkowo wyniki wykazały przewagę stosowania memantyny w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych jak poprawa sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, ogólnej oceny stanu zdrowia, zachowania pacjentów. Nie jest do końca jasne czy uzyskane wyniki w przypadku tych punktów końcowych są istotne statystycznie. Analiza profilu bezpieczeństwa memantyny nie różniła się istotnie statystycznie od placebo.</p>	<p>W przeglądzie systematycznym [193] uwzględniono jedynie meta-analizy, a nie badania pierwotne, dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu.</p>
<p>[194] Parsons i wsp. 2011 (protokół)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu rezygnacji z badania w wyniku stosowania ChEI i memantyny u pacjentów z otępieniem. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Specialised Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group (CDCIG), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Medline, Embase, CINAHL, ISIWeb of Science for cited key references and conference proceedings, International Pharmaceutical Abstracts, PsycINFO (od 1980 roku), PubMed, Health Management Information Consortium (HMIC), Dissertation Abstracts, Pharmline (NELM), NHS Evidence, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, zamaskowane, badania opisujące przyczyny rezygnacji z badania. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak informacji na temat włączonych badań.</p>	<p>W protokole nie opisano wyników przeprowadzonego przeglądu, Autorzy przedstawili jedynie punkty końcowe, które zostaną wzięte pod uwagę podczas analizy tj.: skutki rezygnacji z udziału w badaniu/kontynuacji w wyniku stosowania ChEI/memantyny i wpływ na metody pomiarów funkcji poznawczych, behawioralnych, sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Ocenie podlegać będą również działania niepożądane. Dodatkowo, ocenie podlegać będą skutki rezygnacji z udziału w badaniu/kontynuacji w wyniku stosowania ChEI/memantyny i wpływ na jakość życia pacjentów i opiekunów, a także wpływ rezygnacji z udziału w badaniu/kontynuacji na ryzyko zgonu.</p>	<p>Ze względu na brak informacji na temat włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny [194].</p>
<p>[195] Beier i wsp. 2007</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania ChEI</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, z grupą kontrolną</p>	<p>W ramach przeglądu zidentyfikowano 3 badania dotyczące zastosowania memantyny (2 badania – monoterapia, 1</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

	<p>i memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera w odniesieniu do zaburzeń behawioralnych. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera i zaburzeniami behawioralnymi. <u>Interwencje:</u> ChEI, memantyna.</p>	<p>(placebo) dotyczące zastosowania ChEI lub memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Tariot 2004, Reisberg 2003.</p>	<p>badanie – politerapia). Wyniki badań dotyczących zastosowania memantyny w monoterapii u pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu nie wykazały istotnie statystycznych różnic względem placebo w odniesieniu do zmniejszenia zaburzeń behawioralnych. Zarówno grupę badaną jak i kontrolną charakteryzowało pogorszenie w zachowaniu w porównaniu do wartości początkowych po 7 miesiącach leczenia. Pomimo pogorszenia lepsze wyniki obserwowano w grupie badanej (-3,2±1,3 vs -1,7±1,4; p>0,05). Z kolei drugie badanie wykazało istotną statystycznie przewagę memantyny w zakresie leczenia behawioralnych objawów choroby względem placebo (-1,4 vs +2,1; p=0,011). Wyniki badania obejmującego zastosowanie politerapii (memantyna + donepezyl vs placebo + donepezyl) wykazały brak zmian w wynikach neuropsychiatrycznych pacjentów w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej obserwowano wzrost wyników uzyskanych przez pacjentów (-0,1±0,98 vs +3,7±0,99; p=0,002). Ocena neuropsychiatrycznych cech takich jak: pobudzenie/agresywność, drażliwość/chwiejność emocjonalna czy apetyt i jedzenie wykazała istotną statystycznie przewagę memantyny (p≤0,045). Pomimo braku wystarczających dowodów Autorzy opracowania stwierdzili, że zastosowanie terapii skojarzonej może powodować dodatkowe korzyści z zakresu poprawy behawioralnych objawów leczenia choroby Alzheimera. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w wyniku stosowania memantyny należy zaliczyć: zawroty głowy, dezorientację, bóle głowy i zaparcia. Większość zgłaszanych dolegliwości charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie.</p>	<p>badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [195], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], Peskind 2006 [11].</p>
<p>[196] Kavirajan i wsp. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania memantyny. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Pubmed, Ovid, ClinicalTrials.gov, fda.gov, Cochrane Controlled Trials Database, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, opisy przypadków oraz raporty dotyczące zastosowania memantyny. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007, Bakchine 2008.</p>	<p>Przeprowadzona meta-analiza wyników trzech badań dotyczących zastosowania memantyny (analiza przeprowadzona w USA na rzecz FDA wykazała przewagę nad placebo względem poprawy w zakresie funkcji poznawczych, łagodzenia objawów behawioralnych oraz ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Podobna analiza została również przeprowadzona w Europie przez EMA. W ramach tej analizy wykazano istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby (1 badanie) oraz u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem (2 badania). Analiza wyników 2 badań w zakresie lekkiego i umiarkowanego nasilenia choroby nie wykazała przewagi memantyny w zakresie funkcji poznawczych, sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, łagodzenia objawów behawioralnych oraz ogólnego stanu zdrowia. Wyniki trzeciego badania w tym zakresie natomiast wykazały skuteczność memantyny w odniesieniu do funkcji poznawczych, zachowania i ogólnej oceny zdrowia. Meta-analiza wyników badania dotyczącego</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [196], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [74], van Dyck 2007 [10], Bakchine 2008 [13].</p>

			zastosowania terapii skojarzonej memantyny z ChEI wykazała marginalne istotnie statystycznie korzyści w zakresie poprawy funkcji poznawczych i ogólnej oceny zdrowia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do łagodzenia zaburzeń behawioralnych i sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Zarówno FDA, jak i EMA, uznały dostępne wyniki badań za wystarczające by pozytywnie opiniować stosowanie memantyny u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem choroby Alzheimera. Niniejszy przegląd badań zawiera również zidentyfikowane badania dotyczące memantyny oceniające ją pod kątem jej wpływu na subpopulacje pacjentów jak: pacjenci ze schizofrenią, HIV, otępieniem czołowo-skroniowym czy chorobą Huntingтона.	
[197] Miller i wsp. 2007 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leków poprawiających zdolności poznawcze pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak danych bibliograficznych włączonych badań.</p>	<p>Analiza wykazała, że zarówno ChEI, jak i memantyna, są skuteczne w stabilizacji choroby Alzheimera w szczególności w zakresie funkcji poznawczych jak i zmniejszenia objawów behawioralnych. Spośród analizowanych leków donepezyl charakteryzuje się największą skutecznością oraz największą liczbą dostępnych badań.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny z meta-analizą [197].</p>
[198] Levy i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia pacjentów z ChA i jego wpływ na obciążenie opiekunów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> ChEI, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim i dotyczące ludzi, badania z randomizacją dotyczące zastosowania ChEI lub memantyny u pacjentów z ChA oraz mierzące obciążenie opiekunów.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Cummings 2006.</p>	<p>W ramach niniejszej analizy włączono 22 badania. Wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania ChEI lub memantyny wykazały poprawę w zakresie funkcji poznawczych, a co za tym idzie przyczyniły się do zmniejszenia obciążenia opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby. Dodatkowo, wyniki tych badań wskazują, że stosowanie inhibitorów cholinesterazy i memantyny może pozytywnie wpływać na zmniejszenie objawów behawioralnych choroby i objawów neuropsychiatrycznych. Jedno badanie dotyczące zastosowania memantyny wykazało, że w wyniku jej stosowania zmniejszyło się obciążenie opiekunów chorych. Opiekunowie spędzili średnio mniej 45,8 godziny (95% CI: 10,4; 81,3; p=0,01) przy opiece nad chorymi stosującymi memantynę vs placebo.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [198], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Cummings 2006 [76].</p>
[199] Grossberg i wsp. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny i jej wpływ na funkcje poznawcze u chorych na Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Embase, Medline w okresie czasu od 1992 do 2008 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania kliniczne, meta-analizy, badania z randomizacją, dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów znajdujących się w ośrodkach opieki chorych na Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007.</p>	<p>Analiza wyników została oparta na 3 badaniach i 2 meta-analizach dotyczących zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. Wyniki 2 z 3 badań nie wykazały istotnych statystycznie różnic między stosowaniem memantyny a placebo w zakresie zmian behawioralnych pacjentów. Wyniki poszczególnych badań wykazały różnicę w zakresie zaburzeń behawioralnych mierzonych według skali NPI względem wartości początkowych w zakresie od -0,3 do -0,05. Przeprowadzona analiza post-hoc badań sugeruje, że</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [199], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym</p>

	<u>Interwencje:</u> memantyna.		leczenie przy zastosowaniu memantyny zmniejsza nasilenie i częstość pojawiania się objawów behawioralnych choroby zwłaszcza agresji i pobudzenia.	wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], van Dyck 2007 [10].
[200] Smith i wsp. 2006 (abstrakt)	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności memantyny w leczeniu choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera i otępieniem naczyniowym. <u>Interwencje:</u> memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, PsycINFO, Cochrane database. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane do 2005 roku. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak danych bibliograficznych włączonych badań.	W wyniku przeglądu zidentyfikowano 2 badania III fazy i 3 badania IV fazy dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera i otępieniem naczyniowym. Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały, że stosowanie memantyny jest najbardziej skuteczne w przypadku choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wyniki badań wskazują na poprawę funkcji poznawczych mierzonych według skali SIB w wyniku stosowania memantyny (wielkość efektu w zakresie od 0,32 do 0,49 punktu). Dodatkowo, uzyskano niewielkie korzyści w przypadku ogólnego stanu zdrowia, sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz zaburzeń zachowania.	Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny [200].
[201] Standridge i wsp. 2005, [202] Standridge i wsp. 2006	<u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych danych w celu identyfikacji skutecznych metod leczenia choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, ChEI, witamina E, butyrylocholinoesterazy.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące metod leczenia choroby Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Reisberg 2003, Winblad 1999.	Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały, że stosowanie memantyny w terapii skojarzonej z donepezylem jest bardziej klinicznie skuteczne niż zastosowanie tych leków w monoterapii. Dodatkowo memantyna okazała się skuteczna w poprawie objawów i ograniczeniu klinicznego pogorszenia choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza wyników innego badania dotyczącego zastosowania memantyny w terapii skojarzonej z donepezylem wykazała istotną statystycznie przewagę nad grupą kontrolną (placebo + donepezyl) w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Częstość występowania rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych obserwowano częściej w grupie kontrolnej (12,4% vs 7,4%). Zatem, zastosowanie terapii skojarzonej wiąże się z lepszą skutecznością niż monoterapia przy użyciu donepezylu i jest lepiej tolerowana.	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [201]-[202], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74]. Badanie Winblad 1999 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło mieszanej populacji (otępienie typu Alzheimera i naczyniowe).
[203] Kirby i wsp. 2006	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej stosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna, ChEI.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase do lipca 2004 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> opublikowane i nieopublikowane opracowania w języku angielskim, badania z randomizacją, badania ekonomiczne dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004.	W ramach analizy włączono 2 badania RCT dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Wyniki badań wykazały przewagę stosowania memantyny nad placebo w odniesieniu do sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego u pacjentów z ChA. Obydwa badania wykazały znacznie mniejsze pogorszenie w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego w wyniku stosowania memantyny vs placebo względem wartości początkowej (1 badanie: -3,1±6,79 vs -5,2±6,33, p=0,02; 2 badanie: -2,0±0,5 vs -3,4±0,51, p=0,03). W zakresie ogólnej oceny zdrowia wykazano poprawę, natomiast tylko 1 badanie wykazało istotną statystycznie różnicę (MD=0,25; p=0,03). Również w przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych, jak funkcje poznawcze czy zaburzenia zachowania, obserwowano	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [203], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74].

			<p>lepsze wyniki w przypadku zastosowania memantyny vs placebo. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie memantyny wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie ocenianych punktów końcowych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>	
<p>[204] Puangthong i wsp. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej stosowania memantyny u pacjentów z zaburzeniami behawioralnymi i funkcji poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> van Dyck 2007, Tariot 2004, van Dyck 2006, Schmitt 2006, Cummings 2006, Feldman 2006, Reisberg 2006, Rive 2004, Reisberg 2003, Winblad 1999.</p>	<p>Analiza zidentyfikowanych badań wykazała istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego pacjentów stosujących memantynę w porównaniu z placebo (73% vs 42%; p<0,001) oraz w zakresie zaburzeń behawioralnych (78% vs 53%; p=0,016). Dodatkowo analiza wykazała istotną statystycznie poprawę w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Analiza wykazała również zmniejszenie spędzanych godzin przy opiece nad chorymi średnio o 45,8 godziny w miesiącu (p=0,01) przy zastosowaniu memantyny vs placebo. Dalsza analiza wykazała, że czas poświęcony na opiekę pacjentów otrzymujących memantynę był znacznie krótszy niż w przypadku placebo (MD=51,52 [95% CI: -95,27; -7,17]). Analiza porównująca zastosowanie politerapii (memantyna + ChEI vs placebo ChEI) wykazała mniejsze pogorszenie w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności codziennego, jak i obniżenia funkcji poznawczych, w porównaniu do zastosowania monoterapii ChEI. Analiza profilu bezpieczeństwa nie różniła się znacząco od profilu placebo. Pobudzenie pacjentów wytykowało znacznie rzadziej w grupie przyjmującej memantynę w porównaniu z placebo (OR=0,60 [95% CI: 0,42; 0,86]; p=0,005). Rezygnacja z powodu wystąpienia działań niepożądanych znacznie częściej miała miejsce w grupie placebo vs memantyna (12,4% vs 7,4%).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [204], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74], van Dyck 2006 [75], Schmitt 2006 [77], Cummings 2006 [76], Feldman 2006 [78], Reisberg 2003 [6], Rive 2004 [7], Reisberg 2006 [97]. Badanie Winblad 1999 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło mieszanej populacji (otępienie typu Alzheimera i naczyniowe).</p>
<p>[205] Modrego i wsp. 2006</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznego leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera przy zastosowaniu technik obrazowania. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, ChEI, milamelina, ksanomelina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące farmakologicznych metod leczenia pacjentów chorobą Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Potkin, 2004.</p>	<p>Wyniki badań wykazały, że stosowanie donepezylu wiąże się z ograniczeniem progresji choroby. Wyniki badania dotyczącego zastosowania memantyny wiązało się ze zwiększeniem metabolizmu w kilku obszarach korowych w stosunku do zmniejszonego metabolizmu u pacjentów z grupy placebo. Ograniczeniem zidentyfikowanego badania była mała grupa pacjentów po pięć osób w każdym ramieniu.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badania klinicznego, zawartego w przeglądzie systematycznym [205], dotyczącego zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu, ponieważ badanie Potkin 2004 [391] opublikowano jako doniesienie konferencyjne, do którego brak dostępu.</p>
<p>[206] Seow i wsp. 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny dostępnych badań dotyczących farmakologicznych</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, meta analizy dotyczące zastosowania</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia, natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

	<p>metod leczenia choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, witamina E, Ginkgo biloba.</p>	<p>farmakologicznych metod leczenia choroby Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2004, Winbland 1999.</p>	<p>różnic w zakresie zaburzeń behawioralnych w wyniku stosowania memantyny względem placebo. Dodatkowo analiza 2 badań dotyczących zastosowania memantyny w monoterapii i politerapii (+ donepezyl) wykazały istotne statystycznie różnice w zakresie stosowania memantyny vs placebo w odniesieniu do sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz zaburzeń behawioralnych. Uzyskano również istotne statystycznie różnice w zakresie efektywności dotyczącej ocen według skali NPI. Skuteczność memantyny została również udowodniona w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie funkcji poznawczych, natomiast nie wykazano różnic w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. W zakresie uzyskanych wyników memantyna nie powinna być stosowana w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.</p>	<p>w przeglądzie systematycznym [206], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Reisberg 2003 [6], Peskin 2006 [11]. Badanie Winbland 1999 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło mieszanej populacji (otępienie typu Alzheimera i naczyniowe).</p>
<p>[207] Hsiung i wsp. 2008 (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd obecnie dostępnych metod leczenia późnych stadiów choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 9 badań (brak danych bibliograficznych włączonych badań).</p>	<p>W analizie uwzględniono 9 badań, które obejmowały pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wyniki badań sugerują, że memantyna i donepezyl stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej, zapewniają wymierne korzyści w zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia, funkcji poznawczych oraz redukcji zaburzeń behawioralnych u pacjentów chorobą <i>Alzheimera</i>.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny [207].</p>
<p>[208] Standridge i wsp. 2004</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu memantyny i inhibitorów cholinesterazy na neuroprzeżywalność u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> w okresie od 1999 do 2004 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winbland 1999, Tariot 2004.</p>	<p>Analiza wyników badań wykazała, że zastosowanie ChEI było związane z poprawą jakości życia pacjentów z chorobą Alzheimera. Dodatkowo, wyniki wykazały przewagę ChEI nad placebo w zakresie poprawy sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego pacjentów, zmniejszenia występowania zaburzeń poznawczych, opóźnienia w pierwszej fazie rozwoju choroby, a także zmniejszenia uzależnienia od opieki pielęgniarstwa. Badania dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu potwierdziły jej skuteczność w zakresie opóźnienia progresji choroby w zakresie funkcji poznawczych i sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Terapia skojarzona memantyną i ChEI okazała się znacznie skuteczniejsza niż monoterapia ChEI ($p < 0,001$). Analiza profilu bezpieczeństwa okazała się akceptowalna.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [208], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Reisberg 2003 [6]. Badanie Winbland 1999 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło mieszanej populacji (otępienie typu Alzheimera i naczyniowe).</p>
<p>[209] Herrmann i wsp. 2007</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> identyfikacja opublikowanych materiałów dotyczących farmakologicznych metod leczenia neuropsychiatrycznych objawów</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase</i> <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, dotyczące ludzi, badania z randomizacją, meta-analizy dotyczące zastosowania farmakologicznych metod w leczeniu pacjentów z otępieniem (chorobą Alzheimera).</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały między innymi, że zarówno zastosowanie memantyny jak i inhibitorów cholinesterazy przynosi największe korzyści w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Pacjenci</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [209],</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	<p>choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdrgawkowe, benzodiazepiny, beta-blokery, inne leki.</p>	<p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winblad 1999, Tariot 2004, Cummings 2006.</p>	<p>z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami zaburzeń behawioralnych powinni być leczeni z zastosowaniem leków wzmacniających funkcje poznawcze. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że w wyniku stosowania memantyny mogą wystąpić działania niepożądane takie jak pobudzenie czy agresja. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że w wyniku stosowania ChEI obserwuje się znacznie więcej działań niepożądanych w porównaniu do zastosowania memantyny.</p>	<p>dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Cummings 2006 [76], Reisberg 2003 [6]. Badanie Winblad 1999 [291] wykluczono, ponieważ dotyczyło mieszanej populacji (otępienie typu Alzheimera i naczyniowe).</p>
<p>[210] Salawu i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane Database of Systemic Reviews, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Atri 2008.</p>	<p>Wyniki włączonych 2 badań wykazały, że zastosowanie memantyny w monoterapii względem placebo jest skuteczniejsze z zakresie poprawy funkcji poznawczych i sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. W drugim zidentyfikowanym badaniu porównywano zastosowanie memantyny w politerapii z inhibitorami cholinesterazy w porównaniu z placebo i inhibitorami cholinesterazy. Wyniki tego badania wykazały, że politerapia jest skuteczniejsza w zakresie zmniejszenia progresji choroby w odniesieniu do funkcji poznawczych i funkcjonalności pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo lub monoterapię ChEI.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [210], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Atri 2008 [108].</p>
<p>[211] Herrmann i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny i inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, Cochrane Library, clinicaltrials.gov, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania opublikowane w okresie od 1995 do 2011 roku, meta-analizy dotyczące zastosowania memantyny i inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak (uwzględniono jedynie opracowania wtórne).</p>	<p>Analiza 1 z 6 zidentyfikowanych meta-analiz dotyczących zastosowania memantyny wykazała poprawę zakresie zaburzeń zachowania oraz sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu względem placebo. Inna zidentyfikowana meta-analiza wykazała przewagę memantyny nad placebo w odniesieniu do funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia, natomiast nie wykazała lepszej skuteczności w zakresie poprawy w zachowaniu i sprawności pacjentów. Kolejna zidentyfikowana meta-analiza wykazała brak skuteczności memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym nasileniu, natomiast niewielką skuteczność w umiarkowanym nasileniu (funkcje poznawcze oraz zaburzenia zachowania). Reasumując, wyniki 6 zidentyfikowanych meta-analiz dotyczących zastosowania memantyny wykazały jej skuteczność w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w zakresie poprawy funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia, natomiast nie wykazały skuteczności w zmniejszeniu zaburzeń zachowania i w poprawie sprawności pacjentów.</p>	<p>W przeglądzie systematycznym [211] uwzględniono jedynie opracowania wtórne dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu.</p>
<p>[212] Gauthier i wsp. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena krótko- i długoterminowej skuteczności</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Pubmed, w okresie do czerwca 2011 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>U pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu leczonych w ramach terapii skojarzonej</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

	<p>terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Porsteinsson 2008, Cummings 2006, Schmitt 2006, Feldman 2006, van Dyck 2006, Dantoine 2006, Olin 2010, Lopez 2009, Schneider 2011.</p>	<p>memantyny z inhibitorem ChE stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie zdolności poznawczych ($p < 0,001$), sprawności w codziennym funkcjonowaniu ($p = 0,03$), zachowaniu ($p = 0,002$), ogólnego stanu zdrowia ($p = 0,03$) oraz samodzielności ($p = 0,001$) względem monoterapii donepezylem. Terapia skojarzona wyraźnie spowalniała postęp choroby i opóźniała przyjęcie do ośrodka opieki.</p>	<p>kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [212], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Cummings 2006 [76], Porsteinsson 2008 [87], Schmitt 2006 [77], Feldman 2006 [78], van Dyck 2006 [75], Dantoine 2006 [125], Olin 2010 [127], Lopez 2009 [105].</p> <p>Badanie Schneider 2011 [297] wykluczono, ponieważ dotyczyło łagodnego nasilenia otępienia.</p>
<p>[213] Riordan i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera efektywności terapii skojarzonej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Ovid Medline w okresie od 1996 do końca września 2010 roku oraz Cochrane, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> duże badania randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem i grupą kontrolną, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004.</p>	<p>Terapia skojarzona z zastosowaniem memantyny i inhibitorów ChE istotnie statystycznie poprawia wyniki uzyskiwane przez pacjentów w trakcie leczenia. Poprawa dotyczy sprawności w codziennym funkcjonowaniu pacjentów ($p = 0,03$) oraz zdolności poznawczych ($p = 0,001$) w porównaniu do placebo wśród pacjentów z obu porównywanych grup leczonych w ramach terapii skojarzonej donepezylem. Terapia skojarzona okazała się również dobrze tolerowana, wywołując niewielkie działania niepożądane. Ból głowy oraz dezorientacja występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów leczonych w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do chorych stosujących monoterapię.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [213], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74].</p>
<p>[214] Riverol i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera skuteczności terapii skojarzonej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed w okresie od 2000 roku do lutego 2010 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne interwencyjne i obserwacyjne opublikowane w języku angielskim i hiszpańskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Porsteinsson 2008, Hartmann 2003, van Dyck 2006, Schmitt 2006, Feldman 2006, Cummings 2006, Jones 2009, Atri 2008, Schneider 2011, Lopez 2009.</p>	<p>Terapia skojarzona z zastosowaniem memantyny i inhibitora ChE odnosi większe efekty wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE zwalniając postęp choroby, stabilizując stan pacjentów oraz opóźniając przyjęcie do ośrodka opieki. Poprawa jest widoczna w zakresie większej sprawności w funkcjonowaniu w codziennym życiu oraz w zachowaniu i funkcjach poznawczych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [214], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Cummings 2006 [76], Porsteinsson 2008 [87], Schmitt 2006 [77], Feldman 2006 [78], van Dyck 2006 [75], Jones [3], Lopez 2009 [105], Hartmann 2003 [139], Atri 2008 [108]. Badanie Schneider 2011 [297]</p>

				wykluczono, ponieważ dotyczyło łagodnego nasilenia ośpienia.
[215] Fox i wsp. 2006	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera skuteczności terapii skojarzonej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> (1966 – lipiec 2005), <i>PsycINFO</i> (1972 – wrzesień 2005), <i>Erbase</i> (1980- lipiec 2005), <i>Cinhal</i> (1982 – wrzesień 2005), <i>Cochrane Collaboration</i>, <i>ClinicalTrials.gov</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania randomizowane i nierandomizowane, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> FLI 2003, Tariot 2004, Pass 2004, Patel 2004, Shua-Haim 2004.</p>	<p>Wyniki badań wskazują na większą skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE u pacjentów z chorobą Alzheimera. Istotną statystycznie poprawę stwierdzono w zakresie zdolności poznawczych ($0,9 \pm 0,67$ vs $-2,5 \pm 0,69$, $p < 0,001$), sprawności w codziennym funkcjonowaniu ($-2,0 \pm 0,50$ vs $-3,4 \pm 0,51$, $p = 0,03$), ogólnym stanie zdrowia ($4,41 \pm 0,074$ vs $4,66 \pm 0,075$, $p = 0,03$), zachowaniu ($-0,1 \pm 0,98$ vs $3,7 \pm 0,99$, $p = 0,002$) i samodzielności ($0,8 \pm 0,37$ vs $2,3 \pm 0,38$, $p = 0,001$) pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do chorych otrzymujących monoterapię. Brak dotychczas badań porównujących memantynę w terapii skojarzonej z memantyną w monoterapii.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [215], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74]. Pozostałe badania wykluczono z powodu braku dostępu, badania Pass 2004 [392], Patel 2004 [393], Shua-Haim 2004 [394] opublikowano jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a badanie FLI 2003 [395] jest nieopublikowane.</p>
[216] Molino i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny i donepezylu stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline/PubMed</i> w okresie od 2007 do 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), oceniające efektywność kliniczną memantyny i donepezylu stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Fox 2011, Fröstl 2011, Herrmann 2011, Schulz 2011, Rainer 2011, Wilcock 2008.</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 6 badań z zastosowaniem memantyny, 5 badań z zastosowaniem donepezylu i 2 badania z zastosowaniem memantyny w skojarzeniu z donepezylem w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Zarówno memantyna, jak i donepezyl, okazały się skuteczne w tej populacji pacjentów, a wybór konkretnego leku powinien opierać się głównie na przeciwwskazaniach do stosowania niż na nasileniu objawów choroby. Memantyna poprawiała wyniki pacjentów z zakresu zdolności poznawczych, komunikacji i objawów behawioralnych (redukcja pobudzenia i agresji), natomiast donepezyl poprawiał wyniki z zakresu oceny neuropsychiatrycznej, zdolności poznawczych i ogólnego funkcjonowania, zmniejszając tym samym obciążenie opiekuna. Nie stwierdzono większej skuteczności terapii skojarzonej nad monoterapię. Należy zauważyć, że różnice między badaniami, krótki okres obserwacji (24-52 tygodnie) oraz zróżnicowane narzędzia oceny stosowane w badaniach utrudniają porównanie ich wyników.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [216], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Fox 2011 [85], Herrmann 2011 [117], Schulz 2011 [120], Rainer 2011 [130], analizy zbiorcze: Fröstl 2011 [252], Wilcock 2008 [260].</p>
[217] Peng i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny w leczeniu pacjentów z demencją.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera oraz innymi typami demencji.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed</i> w okresie od 2007 do 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> publikacje w języku angielskim dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera oraz innymi typami demencji.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 3 publikacje dotyczyły wpływu memantyny na układ glutaminergiczny, 3 inne publikacje były opracowaniami</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na efektywność kliniczną memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Memantyna poprawia uczenie się oraz pamięć chorych, spowodowane zmianami w układzie glutaminergicznym. Możliwe wydaje się również działanie neuroprotektynne memantyny.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono publikacji zawartych w przeglądzie systematycznym [217], dotyczących memantyny w analizowanym wskazaniu, ponieważ analizowały inne</p>

	Interwencje: memantyna.	wtórnymi.		punkty końcowe lub były opracowaniami wtórnymi.
[218] Woodward 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera i zaburzeniami w komunikacji.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, inhibitory cholinesterazy (donepezyl, rywastygmina).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed</i> (brak danych w jakim okresie przeprowadzono przeszukiwanie).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące efektywności leczenia i jego wpływ na zdolności komunikacji u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Schmitt 2006, Saxton 2012, Schulz 2011, analizy zbiorcze: Emre 2008, Mecocci 2009, Ferris 2009, Saxton 2009 (abstrakt), abstrakty: Saxton 2008, Miller 2010, Hofbauer 2010.</p>	<p>Dane z badań klinicznych wskazują, że leczenie farmakologiczne z zastosowaniem memantyny lub inhibitorów cholinesterazy pacjentów z chorobą Alzheimera, jak również nefarmakologiczne techniki stymulacji kognytywno-lingwistyczne, są pomocne w opóźnieniu postępu zaburzeń w komunikacji chorych. Autorzy przeglądu systematycznego zwracają również uwagę na bardzo nieliczne badania, które dotyczą oceny wpływu leczenia na zaburzenia komunikacji u chorych. Większość danych pochodzi z analiz zbiorczych lub analiz post-hoc, których wyniki należy traktować z ostrożnością.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [218], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], Schmitt 2006 [77], Saxton 2012 [90], Schulz 2011 [120], analizy zbiorcze: Emre 2008 [253], Mecocci 2009 [256], Ferris 2009 [250]; pozostałych publikacji: Saxton 2008 [413], Saxton 2009 [414], Miller 2010 [415], Hofbauer 2010 [416], nie uwzględniono z powodu braku dostępu, jednak są to abstrakty dotyczące badań uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.</p>
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				
[219] Triccco i wsp. 2012 (protokół)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena porównawcza skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej dotyczących poprawy funkcji poznawczych u chorych na chorobę Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> (od 1946 roku), <i>Embase</i> (od 1947 roku), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i>, <i>CINAHL</i> (od 1981 roku), <i>Ageline</i> (od 1978 roku).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania eksperymentalne (w tym: badania z randomizacją, badania z pseudo-randomizacją, badania kliniczne bez randomizacji), rzekomo eksperymentalne badania, badania obserwacyjne (kohortowe i kliniczno-kontrolne) dotyczące efektywności klinicznej oraz kosztów u pacjentów leczonych memantyną i inhibitorami ChE w porównaniu do placebo/ BSC lub aktywnych komparatorów.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak informacji na temat włączonych badań.</p>	<p>W protokole nie opisano wyników przeprowadzonego przeglądu, Autorzy przedstawili jedynie punkty końcowe, które zostaną wzięte pod uwagę podczas analizy tj: poprawa w zakresie ogólnego funkcjonowania i zdolności poznawczych, poprawa zawiązana z zachowaniem, jakość życia. Dodatkowo, zostanie przeprowadzona ocena profilu bezpieczeństwa obejmująca ryzyko wystąpienia: zgonu, działań niepożądanych (między innymi: nudności, wymiotów, biegunki, zawrotów głowy, utraty masy ciała, bradykardii, konieczności hospitalizacji), utrata z badania w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, nasilenie i czas wystąpienia działań niepożądanych. Dodatkowo, ocenie zostaną poddani opiekunowie pacjentów w zakresie występowania stresu związanego z opieką. W ramach analizy zostanie przeprowadzona ocena efektywności kosztowej.</p>	<p>Ze względu na brak informacji na temat włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny z meta-analizą [219].</p>
[220] Schauble i wsp. 2011 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i, bezpieczeństwa inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny u pacjentów</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny, galantaminy, donepezylu, rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p>	<p>W analizie uwzględniono 4 badania dotyczące zastosowania memantyny. Wyniki wszystkich badań porównujących ChEI z placebo wykazały istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w zakresie funkcji poznawczych w 3.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe</p>

	<p>z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.</p>	<p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 45 badań w tym 4 badania dotyczące memantyny (brak danych bibliograficznych włączonych badań).</p>	<p>i 6. miesiącu ($p < 0,05$). Wyniki 2 badań dotyczących zastosowania memantyny nie wykazały istotnej statystycznie różnicy względem placebo. W wyniku analizy zaobserwowano również niewielki wzrost częstości występowania działań niepożądanych w przypadku inhibitorów cholinesterazy ($RR = 1,1$). Nie obserwowano żadnych różnic w zakresie występowania dolegliwości w grupie memantyny.</p>	<p>zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny z meta-analizą [220].</p>
<p>[221] Schauble i wsp. 2011 (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny, galantaminy, donepezylu, rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Przeszukano bazy: brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z grupą kontrolną (placebo) oraz badania bezpośrednio porównujące analizowane preparaty typu <i>head-to-head</i>. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak danych bibliograficznych włączonych badań.</p>	<p>Analiza wyników wykazała, że łączna ocena funkcji poznawczych nie wykazała istotnych statystycznie różnic między stosowaniem ChEI w 3. i 6. miesiącu terapii względem placebo. Najkorzystniejsze wyniki obserwowano w przypadku zastosowania galantaminy. W przypadku memantyny wyniki nie były tak korzystne jak w przypadku galantaminy. Jednakże porównanie to nie jest do końca wiarygodne, ponieważ leki te są stosowane w innych nasileniach ChA. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było podobne w przypadku wszystkich porównywanych leków. Wyniki wykazały brak wyraźnych różnic między stosowaniem analizowanych 4 leków w zakresie skuteczności w poprawie funkcji poznawczych, jak i łagodzenia objawów behawioralnych.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny z meta-analizą [221].</p>
<p>[222] Yang i wsp. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> aktualizacja dostępnych danych dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, EBSCO, Elsevier, Highwire, Springer, Wiley, Cochrane library, Clinical Trial, CNKI <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007, Schmidt 2008, Saxton 2012, Fox 2012, Graham 2005 (NCT00322153), NCT00857649, Wilkinson 2012.</p>	<p>W ramach przeglądu zidentyfikowano łącznie 12 badań, z czego 6 dotyczyło łagodnego lub umiarkowanego nasilenia choroby i 6 dotyczyło umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia. Meta-analiza wyników wykazała przewagę memantyny nad placebo w zakresie funkcji poznawczych (SMD=0,14 [95% CI: 0,04; 0,25]; $p = 0,006$), zaburzeń behawioralnych (SMD=-0,10 [95% CI: -0,28; 0,07]; $p = 0,26$), sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (SMD=0,04 [95% CI: -0,09; 0,18]; $p = 0,55$) oraz w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia (SMD=-0,17 [95% CI: -0,24; -0,09]; $p < 0,0001$). Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych częściej występowała w grupie memantyny vs placebo (OR=1,09 [95% CI: 0,87; 1,36]; $p = 0,48$). W zakresie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie obserwowano różnic względem placebo (OR = 1,15 [95% CI: 0,92; 1,43]; $p = 0,23$). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy zaliczyć: bóle głowy, senność, utrata wagi, nadciśnienie tętniczego, zaburzenia układu nerwowego, upadki, zakażenia dróg moczowych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [222], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg, 2003 [6], Tariot 2004 [74], Van Dyck 2007 [10], Porsteinsson 2005 [87], Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Schmidt 2008 [15], Saxton 2012 [90], Fox 2012 [85], NCT00857649 [84], Wilkinson 2012 [88]. Badania Graham 2005 (NCT00322153) [281] nie uwzględniono w analizie, ponieważ dotyczyło memantyny o przedłużonym uwalnianiu.</p>
<p>[223] Maidment i wsp. 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny w leczeniu</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Pharm-line, Cochrane Centre Collaboration, www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, PsycINFO w okresie czasu od 1966 do 2007 roku.</p>	<p>Meta-analiza wyników zidentyfikowanych w ramach przeglądu 6 badań (meta-analiza objęła wyniki 5 badań zawierających ocenę w skali NPI) dotycząca zastosowania memantyny</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie</p>

(abstrakt)	<p>behawioralnych i psychologicznych objawów otępienia. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące leczenia behawioralnych i psychologicznych objawów otępienia. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 6 badań, brak danych bibliograficznych włączonych badań.</p>	<p>wykazała jej istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie uzyskanych wyników mierzonych według skali NPI (-1,99 [95% CI: -0,08; -3,91]; p=0,041).</p>	<p>było możliwe zidentyfikowanie badań, na których oparto przegląd systematyczny z meta-analizą [223].</p>
[224] Hansen i wsp. 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena istniejących danych dotyczących skuteczności farmakoterapii w odniesieniu do funkcjonowania pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> chlorowoderek memantyny, donepezylu, rywastygminy oraz galantaminy.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> EMBASE, Medline, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts w okresie czasu od 1980 roku do grudnia 2005 roku oraz przeszukano manualnie <i>Center for Drug Evaluation, Research database</i>, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące porównania jednego z leków stosowanych w leczeniu ChA: donepezylu, galantaminy, rywastygminy, memantyny z innym lekiem (wyżej wymienionym) bądź placebo. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003.</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały przewagę wszystkich analizowanych interwencji w porównaniu z placebo. Dodatkowo całkowity standaryzowany efekt leczenia związany z funkcjonowaniem pacjentów z ChA był niski (d=0,1-0,4). Wyniki wszystkich badań w odniesieniu do wszystkich analizowanych leków wykazały różne wielkości uzyskanego efektu zdrowotnego w dwóch różnych okresach <24 (d=0,25 [95% CI: 0,13; 0,37]) tygodni oraz ≥24 tygodni (d=0,29 [95% CI: 0,22; 0,36]). Analiza profilu bezpieczeństwa wiązała się z występowaniem działań niepożądanych u średnio mniej niż 20% pacjentów w zakresie: problemów żołądkowo-jelitowych, utraty masy ciała, zawrotów głowy. Pomimo braku wystarczająco mocnych dowodów wykazujących przewagę skuteczności donepezylu, galantaminy, rywastygminy lub memantyny w leczeniu ChA, są one zalecane w tej grupie pacjentów z powodu braku innych skutecznych metod leczenia.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono zidentyfikowane badanie kliniczne Reisberg 2003 [6] dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [224].</p>
[225] Modha i wsp. 2010 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, z grupą kontrolną (placebo). <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> w ramach analizy włączono 58 badań, w tym 9 badań dotyczących zastosowania memantyny (brak danych bibliograficznych).</p>	<p>Meta-analiza wyników nie wykazała żadnych istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych oceniających zdolności poznawcze w odniesieniu do podania memantyny w porównaniu do placebo. Natomiast, memantyna okazała się skuteczniejsza od placebo w zakresie poprawy zachowania ocenianego w skali NPI.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny z meta-analizą [225].</p>
[226] Kim i wsp. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu inhibitorów cholinesterazy i memantyny na ryzyko wystąpienia upadku, omdlenia, złamania oraz przypadkowego urazu. <u>Analizowana populacja:</u> osoby starsze z zaburzeniami funkcji poznawczych. <u>Interwencje:</u> memantyna, inhibitory cholinesterazy.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials w okresie czasu do lipca 2009 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> meta-analiza badań z randomizacją dotyczących zastosowania ChEI lub memantyny u starszych pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> van Dyck 2007, Ott 2007, Peskind 2006, Tariot 2004, Reisberg 2006, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008.</p>	<p>Meta-analiza wyników dotyczących zastosowania memantyny vs placebo (14 badań) wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia: upadku (OR=0,92 [95% CI: 0,72; 1,18]; p=0,51), złamania (OR=0,21 [95% CI: 0,05; 0,85]; p=0,03) oraz przypadkowego urazu (OR=0,80 [95% CI: 0,56; 1,12]; p=0,19). Jedynie w przypadku wystąpienia omdleń zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia względem placebo (OR=1,04 [95% CI: 0,36; 3,04]; p=0,95).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [226], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: van Dyck 2007 [10], Ott 2007 [98], Peskind 2006 [11], Tariot 2004 [74], Reisberg 2006 [97], Porsteinsson 2008 [87], Bakchine 2008 [13].</p>

<p>[227] Orme i wsp. 2010 (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny i donepezylu w leczeniu behawioralnych i psychologicznych objawów demencji w przebiegu choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Library oraz mamulane przeszukiwanie. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, dotyczące zastosowania me mantyny i donepezylu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 16 badań (brak danych bibliograficznych włączonych badań).</p>	<p>Meta-analiza wyników wszystkich 16 zidentyfikowanych badań wykazała istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami ($I^2=64,4\%$) i wynosił: donepezyl vs placebo WMD=-1,84 [95%CI: -3,57; -0,10], $I^2=61\%$; memantyna vs placebo WMD=-1,19 [95% CI: -3,70; 1,32], $I^2=68,7\%$; memantyna+AChEI vs placebo WMD=-1,68 [95% CI: -5,70; 2,33], $I^2=80,4\%$). Dodatkowo, meta-regresja wyników opierająca się na skali MMSE (ciężkie nasilenie 0-9, średnio ciężkie nasilenie 10-14, umiarkowane nasilenie 15-20, łagodnie nasilenie 21-26) oraz wieku chorych wykazała, że uzyskany wynik w skali NPI charakteryzował się znaczącą poprawą w przypadku donepezylu vs placebo (MD=-1,50 [95% CI: -2,63; -0,36]), natomiast w przypadku memantyny wynik ten był niższy (MD=-1,25 [95% CI: -2,63; 0,13]). Zastosowanie donepezylu wiązało się ze znaczną poprawą w leczeniu behawioralnych i psychologicznych objawów demencji w przebiegu choroby Alzheimera w porównaniu z placebo, natomiast w przypadku zastosowania memantyny nie uzyskano znaczącej poprawy w tym zakresie.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto przegląd systematyczny z meta-analizą [227].</p>
<p>[228] McShane i wsp. 2005</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniowym, otępieniem mieszanym lub otępieniem nieokreślonym. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Collaboration. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, dotyczące porównania memantyny z placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniowym, otępieniem mieszanym lub otępieniem nieokreślonym. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2004, Winblad 1999, Gortelmeyer 1992, Pantev 1993, van Dyck 2007, Porsteinsson 2008.</p>	<p>Meta-analiza wyników badań dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wykazała korzystny efekt w 2 z 3 zidentyfikowanych badań. Wyniki wskazują na korzystny efekt memantyny w zakresie: ogólnej poprawy funkcji poznawczych mierzonej według skali SIB (zakres od 0-100 punktów) (4,12 [95% CI: 2,14; 5,74]; $p<0,00001$), zdolności do wykonywania czynności dnia codziennego według skali ADCS-ADL_{sev19} (zakres od 0 do 54 punktów) (1,27 [95% CI: 0,44; 2,09]; $p=0,003$) oraz w zakresie poprawy zachowania pacjentów według skali NPI (zakres do 144 punktów) (2,76 [95% CI: 0,88; 4,63]; $p=0,004$). Ogólna zmiana (włączonych opublikowanych badań) wyniosła 0,28 [95% CI: 0,21; 0,36]; $p=0,0001$. Dodatkowo, analiza ta oceniała skuteczność memantyny w leczeniu ChA o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Wyniki tej analizy również potwierdziły skuteczność memantyny w zakresie poprawy funkcji poznawczych, zachowania oraz ogólnego stanu zdrowia. Nie obserwowano natomiast różnic w odniesieniu do poprawy sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Dodatkowo, analiza profilu bezpieczeństwa okazała się akceptowalna w odniesieniu do zastosowania memantyny.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [228], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87]. Pozostałych badań nie uwzględniono w analizie, ponieważ badania Winblad 1999 [291], Gortelmeyer 1992 [382], Pantev 1993 [383], dotyczyły mieszanej populacji (otępienie typu Alzheimera i naczyniowe). Nie uwzględniono również Peskind 2004 [385], ponieważ brak dostępu do doniesienia konferencyjnego, ale uwzględniono pełnotekstową publikację badania Peskind 2006</p>

				[11].
[229] Lockhart i wsp. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny i donepezylu w monoterapii w leczeniu choroby Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci w wieku ≥ 18 lat z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), Medline in process, Medline</i> (od 1950 do terażniejszości), <i>Embase</i> (od 1980 do terażniejszości) oraz elektroniczne bazy: <i>International Conference on Alzheimer's Disease, European Federation of Neurological Societies Congress, European College of Neuropsychopharmacology Congress</i> w okresie czasu od 2005 do 2010 roku. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną, dotyczące zastosowania memantyny i donepezylu w monoterapii w leczeniu choroby Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, van Dyck 2007.</p>	<p>Analiza zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera wykazała brak istotności statystycznej w zakresie poprawy objawów behawioralnych i psychologicznych ChA (WMD=-1,65 [95% CI: -4,78; 1,49], $p > 0,05$). Dodatkowo należy wspomnieć, że analiza tego samego punktu końcowego w przypadku donepezylu charakteryzowała się istotną statystycznie przewagą nad placebo (WMD=-3,51 [95% CI: -5,75; -1,27]; $p < 0,05$). Dodatkowo należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie memantyny vs donepezyl wykazało przewagę donepezylu, choć wyniki nie były istotne statystycznie (WMD=-1,86 [95% CI: -5,71; 1,99]; $p = 0,34$). Autorzy opracowania zaznaczają, że należy pamiętać, że zarówno donepezyl jak i memantyna są skuteczne w leczeniu choroby Alzheimera (donepezyl – lekkie lub umiarkowane nasilenie, memantyna – umiarkowane lub ciężkie nasilenia).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [229], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10].</p>
[230] Farrimond i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, CENTRAL, ISRCTN, UMIN, ICTRP/WHO, Chinese Clinical Trials Register, German Clinical Trials Register, Iranian Clinical Trials Register, Netherlands Clinical Trials Register, ISI Web of Knowledge Conference Proceedings, Index of Theses, Australasian Digital Theses</i>, rejestry: Lundbeck, Forest i <i>Japanese Pharmaceutical Information Centre, FDA, EMA, NICE</i>.</p> <p>Przeanalizowano również informacje producentów: Lundbeck, Merz, Forest, Suntori, Asubio, Daiichi oraz konferencje naukowe sponsorowane przez Lundbeck, Merz, Forest w latach 2004 – 2009.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną, dotyczące leczenia w ramach terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Porsteinsson 2008, Grossberg 2008.</p>	<p>Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność memantyny w skojarzeniu z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia pacjentów (SMD=-0,20 [95% CI: -0,2; -0,9], $p = 0,0005$), zdolności poznawczych (SDM=-0,25 [95% CI: -0,36; -0,14], $p < 0,00001$), zachowania (SMD=-0,17 [95% CI: -0,32; -0,03], $p = 0,02$), ale nie w sprawności w codziennym funkcjonowaniu (SMD=-0,04 [95% CI: -0,21; 0,13], $p = 0,65$). Wyniki powyższej analizy wskazują na korzyści wynikające ze stosowania terapii skojarzonej, jednak są one ograniczone, dodatkowo dane dotyczą krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy). Brak jest danych wskazujących na długoterminowe korzyści wynikające ze stosowania terapii skojarzonej (memantyna + inhibitor ChE) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [230], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87]. Badania Grossberg 2008 [382] nie uwzględniono, ponieważ jest nieopublikowane i brak do niego dostępu.</p>
[231] Muayqil i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny stosowanej w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna,</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline/PubMed, Embase, Cochrane Library</i> w okresie do marca 2012 roku. Dodatkowo przeszukano bibliografię zidentyfikowanych badań oraz przeglądów i przeszukano doniesienia konferencyjne, abstrakty, dysertacje, rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) i <i>Controlled Clinical Trials Search</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, non-RCT, pseudo-RCT, kohortowe i kliniczne, opublikowane w języku angielskim, dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny stosowanej w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 13 badań z zastosowaniem memantyny w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. W badaniach RCT (3 badania) wykazano, że terapia skojarzona była nieco skuteczniejsza w porównaniu do monoterapii w zakresie istotnej statystycznie poprawy zdolności poznawczych ($p < 0,0001$), funkcjonowania ($p < 0,01$) i oceny objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI ($p < 0,0001$) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. W zakresie profilu bezpieczeństwa</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [231], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Portsteinsson 2008 [87], Howard 2012 [1],</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	donepezyl, rywastygmina, galantamina, takryna.	<u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Portsteinsson 2008, Howard 2012, Dantoine 2006, Riepe 2007, Olin 2010, Shua-Haim 2008, Farlow 2010, Choi 2011, Hartmann 2003, Atri 2008, Lopez 2009, Schneider 2011.	terapia skojarzona była równie dobrze tolerowana co monoterapia.	Dantoine 2006 [125], Olin 2010 [127], Hartmann 2003 [139], Atri 2008 [108], Lopez 2009 [105], Riepe 2007 [112], z wyjątkiem: Schneider 2011 [297] (dotyczyło łagodnego nasilenia otępienia), Shua-Haim 2008 (ocena właściwości farmakokinetycznych), Farlow 2010 i Choi 2011 (rywastygmina stosowana w plastrach).
[232] Wang i wsp. 2014	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia farmakologicznego na objawy neuropsychiatryczne u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl, rywastygmina, galantamina, metrifonat, tauryna, leki przeciwpsychotyczne, haloperidol, tiorydazyna, tiotiksen, chlorpromazyna, acetofezyna, kło zapina, olanzapina, rysperydon, kwetapina, aripiprazol, przeciwdepresanty, sertralina, fluoksetyna, cytalopram, trazodon, leki stabilizujące nastroj, walproinian, karbamazepina, lit, leki przeciwpadaczkowe, benzodiazepiny, leki psychotropowe.	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, w okresie do grudnia 2013 roku, dodatkowo przeszukano bibliografię odnalezionych przeglądów i badań pierwotnych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące oceny efektywności leczenia farmakologicznego na objawy neuropsychiatryczne u pacjentów z chorobą Alzheimera, opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Fox 2012, Herrmann 2013, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007.	W wyniku przeglądu zidentyfikowano badania z zastosowaniem memantyny (8 badań), inhibitorów cholinesterazy (15 badań), atypowych leków przeciwpsychotycznych (6 badań), leków przeciwdepresyjnych (2 badania) i leków stabilizujących nastroj (1 badanie). Inhibitory cholinesterazy istotnie statystycznie poprawiły objawy pacjentów oceniane w skali NPI (SMD=-0,12 [95% CI: -0,23; -0,02], p=0,02) w porównaniu do placebo, natomiast memantyna nie wpłynęła istotnie statystycznie na objawy neuropsychiatryczne u pacjentów z chorobą Alzheimera oceniane w skali NPI (SMD=-0,12 [95% CI: -0,27; 0,03], p=0,13) w porównaniu do placebo. W zakresie profilu bezpieczeństwa inhibitory cholinesterazy istotnie statystycznie zwiększyły ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,64 [95% CI: 1,12; 2,42], p=0,01) oraz istotnie statystycznie zwiększyły ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,08 [95% CI: 1,01; 1,17], p=0,03) w porównaniu do placebo, natomiast w przypadku memantyny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (RR=0,99 [95% CI: 0,71; 1,38], p=0,97 i RR=1,06 [95% CI: 0,99; 1,13], p=0,10, odpowiednio) w porównaniu do placebo w odniesieniu do powyższych punktów końcowych.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [232], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Fox 2012 [85], Herrmann 2013 [83], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], van Dyck 2007 [10].
[233] Tan i wsp. 2014	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera z zastosowaniem memantyny i inhibitorów cholinesterazy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl, rywastygmina, galantamina.	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed (1966 – listopad 2013), Embase (1980 – listopad 2013), International Pharmaceutical Abstracts (1970 – listopad 2013), rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Cognitive Improvement Group, dodatkowo przeszukano informacje z konferencji naukowych, abstrakty, dysertacje, postery, materiały ze spotkań towarzystw naukowych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące oceny efektywności leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera z zastosowaniem memantyny i inhibitorów cholinesterazy.	Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 23 badania z zastosowaniem: memantyny (6 badań), donepezylu (10 badań), rywastygminy (3 badania), galantaminy (4 badania). Wszystkie analizowane leki okazały się skuteczne, istotnie statystycznie poprawiając zdolności poznawcze pacjentów z chorobą Alzheimera w porównaniu do placebo: donepezyl 5 mg (WMD=-1,95 [95% CI: -2,60; -1,29], p<0,00001), donepezyl 10 mg (WMD=-2,48 [95% CI: -3,23; -1,73], p<0,00001), rywastygmina 12 mg (WMD=-2,01 [95% CI: -2,69; -1,32], p<0,00001), memantyna 20 mg (WMD=-1,29 [95% CI: -2,30; -0,28], p=0,01). Inhibitory	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [233], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Herrmann 2013 [83],

		<p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera</u>: Bakchine 2008, Herrmann 2013, Peskind 2006, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007.</p>	<p>cholinesterazy okazały się istotnie statystycznie bardziej skuteczne od placebo w zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjentów: donepezyl 5 mg (RR=1,55 [95% CI: 1,19; 2,00], p=0,0009), donepezyl 10 mg (RR=1,66 [95% CI: 1,38; 2,00], p<0,00001), rywastygmina 12 mg (RR=1,72 [95% CI: 1,36; 2,16], p<0,00001), jedynie memantyna 20 mg nie wpłynęła istotnie statystycznie na ogólną ocenę stanu zdrowia (RR=1,18 [95% CI: 0,88; 1,57], p=0,28). Ponadto, jedynie donepezyl 10 mg (WMD=-2,72 [95% CI: -4,92; -0,52], p=0,02) miał pozytywny wpływ na zmiany zachowania oceniane w skali NPI w porównaniu do placebo, natomiast rywastygmina 12 mg (WMD=-0,50 [95% CI: -2,68; 1,68], p=0,65) i memantyna 20 mg (WMD=-0,71 [95% CI: -1,98; 0,55], p=0,27) nie zmieniły istotnie statystycznie wyników pacjentów w porównaniu do placebo. Memantyna ani inhibitory cholinesterazy nie poprawiły istotnie statystycznie (p>0,05) wyników chorych w zakresie oceny codziennego funkcjonowania w skali ADCS-ADL. W zakresie profilu bezpieczeństwa donepezyl 10 mg (RR=1,83 [95% CI: 1,44; 2,33], p<0,00001) i rywastygmina 12 mg (RR=2,00 [95% CI: 1,46; 2,76], p<0,0001) istotnie statystycznie zwiększyły ryzyko rezygnacji z leczenia w porównaniu do placebo, z wyjątkiem memantyny 20 mg (RR=1,24 [95% CI: 0,85; 1,62], p=0,12) i donepezylu 5 mg (RR=0,86 [95% CI: 0,58; 1,28], p=0,45). W odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt, zawroty głowy, ból głowy) rywastygmina i donepezyl w dawce 10 mg/dobę istotnie statystycznie zwiększały ryzyko ich wystąpienia, natomiast memantyna i donepezyl w dawce 5 mg/dobę były porównywalnie dobrze tolerowane co placebo.</p>	<p>Peskind 2006 [11], Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74], van Dyck 2007 [10].</p>
<p>[234] Beauchet i wsp. 2014</p>	<p><u>Cel opracowania</u>: ocena wpływu leczenia na chód pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja</u>: pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje</u>: memantyna, donepezyl, rywastygmina, galantamina.</p>	<p><u>Przeszukano baze</u>: Medline w okresie do listopada 2013 roku, dodatkowo przeszukano bibliografię przeglądów oraz uwzględnionych publikacji. <u>Kryteria włączenia</u>: publikacje w języku angielskim i francuskim dotyczące oceny wpływu leczenia na chód pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera</u>: Beauchet 2011, Beuachet 2013.</p>	<p>Ostatecznie w przeglądzie systematycznym uwzględniono 4 badania non-RCT z zastosowaniem: memantyny (2 badania), donepezylu (1 badanie), galantaminy (1 badanie). Meta-analiza wyników 3 badań (z zastosowaniem memantyny i galantaminy) nie wykazały istotnego statystycznie wpływu leczenia na chód pacjentów (SMD=-0,38% [95% CI: -1,14; 0,37], p=0,32) w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu leczenia na chód pacjentów względem wartości wstępnych sprzed leczenia (SMD=0,66 [95% CI: -0,17; 1,49], p=0,12).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [234], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Beauchet 2011 [111], Beuachet 2013 [109].</p>
Meta-analizy				
<p>[235] Chen i wsp. 2012 (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania</u>: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja</u>: pacjenci</p>	<p><u>Przeszukano bazy</u>: CBM, CNKI, WanFang Data, Medline, Ovid, Embase, Cochrane Library w okresie czasu od 1989 do 2011 roku. <u>Kryteria włączenia</u>: badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny vs donepezyl w leczeniu ChA. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu</u></p>	<p>Meta-analiza wyników 12 włączonych badań RCT wykazała istotną statystycznie przewagę zastosowania memantyny względem donepezylu w zakresie oceny mierzonej według skal: MMSE (MD=0,53 [95%CI: 0,21; 0,85]; p=0,001), CIBIC-Plus (MD=-0,19, 95% CI: -0,31; -0,07, p=0,002), NPI (MD=-</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie</p>

	z Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl.	<u>choroby Alzheimera:</u> 12 badań (brak danych bibliograficznych włączonych badań).	2,9 [95% CI: -4,57; -1,22]; p=0,0007) oraz SIB (MD=3,12 [95% CI: 0,57; 5,67]; p=0,02). Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych (RR=1,14 [95% CI: 0,94; 1,38]; p=0,17), ale tolerancja memantyny okazała się znacznie lepsza w porównaniu do donepezylu (RR=0,78 [95% CI: 0,63; 0,97]; p=0,03).	referencji, na których oparto meta-analizę [235].
[236] Doody i wsp. 2007	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny w chorobie Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna (monoterapia, terapia skojarzona).	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts, Forest Laboratories obejmujące okres czasu od 1992 do 2004 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo). Wszystkie zidentyfikowane w ramach przeglądu badania zostały ocenione w trójstopniowej skali A (odpowiednie), B (z pośrednim związkiem) lub C (nieodpowiednie). Do analizy włączono jedynie badania oceniano jak A i B. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2006, w tym 3 badania nieopublikowane, które zidentyfikowano jako badania: van Dyck 2007, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008.	Przeprowadzona meta-analiza wyników 6 zidentyfikowanych badań (w tym 3 nieopublikowanych badań) wykazała istotną statystycznie przewagę zastosowania memantyny względem placebo. Uzyskano homogeniczne istotne statystycznie wyniki dotyczące poprawy w zakresie ogólnego stanu zdrowia (SMD=-0,19 [95% CI: -0,27; -0,10]; p<0,001) oraz w zakresie poprawy sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (SMD=-0,10 [95% CI: -0,18; -0,01]; p=0,02). Meta-analiza wyników dotyczących funkcji poznawczych wykazała brak homogeniczności, jednak uzyskane wyniki były istotne statystycznie (SMD=-0,21 [95% CI: -0,34; -0,08]; p=0,001). Łączna analiza badań dotyczących ChA o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia wykazała istotne statystycznie różnice w zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia, funkcji poznawczych sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz w zakresie poprawy zachowania. Wyniki badań dotyczących nasilenia łagodnego do umiarkowanego wykazały istotne statystycznie różnice dotycząc ogólnego stanu zdrowia i funkcji poznawczych. Przeprowadzona analiza porównywała również skuteczność stosowania memantyny w monoterapii jak i terapii skojarzonej (memantyna + ChEI). Analiza tych wyników wykazała istotność statystyczną w zakresie funkcji poznawczych (SMD=-0,21 [(% CI: -0,38; -0,03]; p=0,02) wyłącznie w przypadku stosowania monoterapii. Wyniki dotyczące ogólnego stanu zdrowia w przypadku monoterapii były istotnie statystyczne (SMD=-0,22 [95% CI: -0,32; -0,11]; p<0,001), natomiast przypadku terapii skojarzonej wyniki były na granicy istotności statystycznej (SMD=-0,13 [(% CI: -0,27; 0,00]; p=0,05). Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała żadnych różnic pomiędzy stosowaniem memantyny w porównaniu z placebo. Memantyna okazała się również dobrze tolerowana przez pacjentów. Reasumując, zastosowanie memantyny jest skuteczne we wszystkich stadiach nasilenia ChA.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [236], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg, 2003 [6], Tariot 2004 [74], Van Dyck 2007 [10], Porsteinsson 2005 [87], Bakchine 2007 [14], Peskind 2006 [11].
[237] Di Santo i wsp. 2013	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznego leczenia choroby Alzheimera w zależności od stopnia nasilenia. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o dowolnym stopniu nasilenia. <u>Interwencje:</u> memantyna,	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane, Embase, Psychinfo, CENTRAL, Clinicaltrials.gov, ALOIS, IFPMA Clinical Trials Portal, WHO Portal w okresie czasu do czerwca 2012 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące oceny skuteczności AChEI lub memantyny w jakiegokolwiek dawce przez dłuższy okres czasu u pacjentów z chorobą Alzheimera o dowolnym stopniu nasilenia.	Analiza wyników wykazała, że zarówno inhibitory cholinesterazy jak i memantyna pozytywnie wpływają na poprawę funkcji poznawczych względem placebo (wielkość efektu wahała się między -0,09 a -0,60). Meta-analiza wyników badań porównujących zastosowanie memantyny z placebo wykazała istotną poprawę w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych (-0,21 [95% CI: -0,30; -0,12]; p<0,0001), w sprawności w wykonywaniu czynności dnia	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [237], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg, 2003

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

	galantamina, donepezyl, rywastygmina.	<u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg, 2003, Tariot 2004, Van Dyck 2007, Porsteinsson 2005, Bakchine 2007, Peskind 2006.	codziennego (-0,10 [95% CI: -0,17; -0,02]; p=0,009) oraz w zakresie zaburzeń behawioralnych (-0,21 [95% CI: -0,29; -0,13] p<0,0001). Reasumując, wyniki badań wykazały przewagę stosowania zarówno ChEI jak i memantyny w porównaniu do placebo w leczeniu choroby Alzheimera. Wyniki nie wykazały różnic w zakresie skuteczności poszczególnych leków w zależności od nasilenia choroby. Autorzy sugerują, że nasilenie choroby nie powinno wykluczać stosowania inhibitorów cholinesterazy czy memantyny.	[6], Tariot 2004 [74], Van Dyck 2007 [10], Porsteinsson 2005 [87], Bakchine 2007 [14], Peskind 2006 [11].
[238] Riepe i wsp. 2011 (abstrakt)	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa memantyny w leczeniu pacjentów z ChA <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu ChA. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 8 badań (brak danych bibliograficznych).	Analiza wyników 8 prospektywnych nieinterwencyjnych, otwartych badań wykazała po okresie 6 miesięcy poprawę w wyniku wg skali MMSE względem wartości początkowych. Memantyna była u 95% pacjentów oceniana jako bardzo dobrze lub dobrze tolerowana. Meta-analiza wyników wykazała kliniczną skuteczność memantyny w codziennej praktyce klinicznej. U pacjentów leczonych z zastosowaniem memantyny w codziennej praktyce zaobserwowano poprawę zdolności poznawczych.	Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto meta-analizę [238].
[239] Ito i wsp. 2012 (abstrakt)	<u>Cel opracowania:</u> podsumowanie dostępnych danych dotyczących wyników badań w zakresie zaburzeń behawioralnych i objawów neuropsychiatrycznych w przebiegu choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane, NICE, Summary for Basis of Approvals at FDA w okresie czasu od 1990 do 2011 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, dotyczące metod leczenia zaburzeń behawioralnych i objawów neuropsychiatrycznych w przebiegu choroby Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak danych bibliograficznych włączonych badań.	Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały przewagę leczenia interwencyjnego nad placebo w zakresie zaburzeń behawioralnych i łagodzenia objawów neuropsychiatrycznych. Średnia zmiana względem wartości początkowych pomiędzy badaniami w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego w 24. i 48. tygodniu terapii wyniosła dla donepezylu -1,78 [95% CI: -2,31; -1,25], dla memantyny -1,92 [95% CI: -3,16; -0,68], dla placebo -2,76 [95% CI: -3,82; -1,71]. Dodatkowo zmiany mierzone według skali NPI w 20. i 30. tygodniu terapii względem wartości początkowych wyniosły dla donepezylu -4,3 [95% CI: -7,26; -1,6], dla rywastygminy -2,04 [95% CI: -2,84; -1,25], dla memantyny -2,67 [95% CI: -6,04; 0,71], dla placebo -0,47 [95% CI: -2,1; 1,06]. Wyniki w zakresie poprawy zaburzeń behawioralnych w większości dotyczyły zastosowania donepezylu i wielkość uzyskanego efektu względem placebo wyniosła 5,4 [95% CI: 6,72; 4,09].	Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto meta-analizę [239].
[240] Ruther i wsp. 2011 (abstrakt)	<u>Cel opracowania:</u> porównanie wyników meta-analizy 7 badań z meta-analizą 9 badań (7 badań + badania o akronimie IE-2101 oraz MD-22) w leczeniu ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo). <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 7 badań (Bakchine 2008, Tariot 2004, van Dyck 2007, Reisberg 2003, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Lu-10116) oraz IE-2101, MD-22.	Meta-analiza wyników wykazała, brak istotnych zmian w wielkości uzyskanego efektu. Solidne i spójne wyniki dowodzą korzyści ze stosowania memantyny w leczeniu u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wyniki meta-analizy w zakresie funkcji poznawczych wykazały niewielkie różnice pomiędzy analizowanymi grupami badań (meta-analiza 7 badań: SMD=-0,19 [95% CI: -0,31; -0,07]; p<0,005 oraz dla meta-analizy 7 badań + IE-2101 SMD=-0,22 [95% CI: -0,34; -0,09]; p<0,001). Podobna niewielka różnica wyników została zaobserwowana w przypadku sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (7 badań SMD=-0,13 [95% CI: -0,23; -0,04]; p<0,005 oraz w przypadku 7 badań + IE-2101 + MD-	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [240], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74]. Pozostałych

			<p>22 SMD=-0,14 [95% CI: -0,06; 0,22]; p<0,001). Podobna niewielka różnica została również zaobserwowana w przypadku oceny zachowania pacjentów z ChA (7 badań SMD=-0,11 [95% CI: -0,22; 0,00]; p<0,06 oraz 7 badań + IE-2101 + MD-22 SMD=-0,10 [95% CI: -0,18; 0,00]; p<0,05). Wyniki w zakresie ogólnego klinicznego efektu były prawie identyczne w obu grupach badań i wynosiły odpowiednio SMD=-0,22 [95% CI: -0,32; -0,13]; p<0,001 oraz SMD=-0,22 [95% CI: -0,30; -0,13]; p<0,001.</p>	<p>badań nie uwzględniono w analizie, ponieważ badanie Homma 2007 (IE-2101) [397] opublikowano w formie doniesienia konferencyjnego, do którego brak dostępu, brak dostępu do badania ze strony Forest Laboratories 2013 (MD-22) [398] i badania Chen 2007 (Lu-10116) [381] opublikowano w chińskim czasopiśmie.</p>
[241] Winblad i wsp. 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia przy zastosowaniu memantyny i jej wpływ na funkcjonowanie pacjentów z ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, fazy III, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004.</p>	<p>Meta-analiza wyników zidentyfikowanych badań wykazała, że zastosowanie memantyny w leczeniu pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu jest skuteczniejsza od placebo w zakresie poprawy: ogólnego stanu zdrowia (SMD=-0,22 [95% CI: -0,32; -0,11]; p<0,0001), funkcji poznawczych (SMD=-0,26 [95% CI: -0,37; -0,16]; p<0,00001), sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (SMD=-0,18 [95% CI: -0,28; -0,08]; p<0,0007), zaburzeń behawioralnych (SMD=-0,12 [95% CI: -0,22; -0,01]; p<0,03). Dodatkowo, analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że w wyniku stosowania memantyny obserwowano mniejszą rezygnację z udziału w badaniach niż w przypadku placebo, choć wyniki nie były istotne statystycznie (SMD=0,80 [95% CI: 0,59; 1,09]; p=0,16). Podsumowując, wyniki tej meta-analizy potwierdzają przewagę memantyny nad placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Dodatkowo, zastosowanie memantyny może mieć wpływ na jakość życia chorych i ich opiekunów.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [241], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74].</p>
[242] Kani i wsp. 2009 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena czy wstępowanie działań niepożądanych w okresie leczenia wynoszącym co najmniej 6 miesięcy wpływa na skuteczność leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera przy zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy i memantyny. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinoesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> 21 badań (5 badań dotyczyło memantyny, 9 dotyczyło donepezylu, 4 dotyczyło rywastygminy, 3 dotyczyło galantaminy), brak danych bibliograficznych włączonych badań.</p>	<p>Analiza wyników wykazała, że rezygnacja z udziału w badaniu z powodów innych niż wystąpienie działań niepożądanych miała miejsce w przypadku 21 badań (9 badań dotyczących zastosowania donepezylu, 3 badania związane z zastosowaniem galantaminy, 4 badania dla rywastygminy oraz 5 badań dotyczących memantyny). Rezygnacja z badania z przyczyn innych niż działania niepożądane częściej występowała w przypadku placebo w porównaniu z memantyną (11,96%±3,98 vs 9,31%±3,10), jak i w porównaniu z ChEI (11,28%±5,93 vs 10,42%±5,63), jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p>0,05). W zakresie częstości rezygnacji z udziału w badaniu w wyniku działań niepożądanych obserwowano podobną częstość zarówno w przypadku stosowania memantyny (9,55% vs 10,08%), jak i ChEI (14,14% vs 7,46%), w porównaniu z placebo.</p>	<p>Ze względu na brak badań bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto meta-analizę [242].</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

<p>[243] Atri i wsp. 2013 [244] Molineuvo i wsp. 2012 (abstrakt) [245] Molineuvo i wsp. 2012 (abstrakt) [246] Molineuvo i wsp. 2011 (abstrakt) [247] Gauthier i wsp. 2011 (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności memantyny w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych inhibitorem ChE w stałej dawce. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinoesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne III fazy, populacja pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych memantyną i otrzymujących stałą dawkę inhibitora ChE, podwójnie zamaskowane, okres obserwacji co najmniej 24 tygodnie. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Porsteinsson 2008.</p>	<p>Wyniki meta-analizy 2 zidentyfikowanych badań RCT, w których memantynę porównywano z placebo u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu otrzymujących stałą dawkę inhibitora ChE wykazały większą skuteczność terapii skojarzonej (memantyna + inhibitor ChE). Istotną statystycznie poprawę odnotowano w zakresie: zdolności poznawczych ($p < 0,0001$), sprawności w codziennym funkcjonowaniu ($p = 0,02$) oraz w ogólnej ocenie stanu zdrowia pacjentów ($p = 0,01$). Istotnie statystycznie mniej pacjentów doświadczało również klinicznie istotnego pogorszenia stanu zdrowia (8,7% vs 20,4%, $p = 0,0002$) w grupie leczonej w ramach terapii skojarzonej. Podobne wyniki uzyskano w subgrupie pacjentów o umiarkowanym nasileniu choroby. Częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach (75,8% - terapia skojarzona vs 73,5% - monoterapia).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [243]-[247], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Tariot 2004 [74], Porsteinsson 2008 [87].</p>
<p>[248] Agarwal i wsp. 2013 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny i inhibitorów cholinesterazy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu z zastosowaniem skali ADAS-cog. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna, inhibitory cholinesterazy (donepezyl, rywastygmina, galantamina, takryna).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny i inhibitorów cholinesterazy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu z zastosowaniem skali ADAS-cog. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak danych bibliograficznych.</p>	<p>W meta-analizie uwzględniono 31 badań z zastosowaniem memantyny i inhibitorów cholinesterazy w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w porównaniu do placebo lub aktywnego komparatora. Okres obserwacji w badaniach wynosił 21-52 tygodnie, średnio 24 tygodnie. W badaniach uczestniczyło 11 816 chorych. Zastosowanie placebo u pacjentów wiązało się z pogorszeniem o 1,6 punktu w skali ADAS-cog względem wartości wstępnych. Oszacowane wartości dawek skutecznych ED 50 wyniosły: 6,5 mg dla donepezylu i 11 mg dla rywastygminy oraz 31 mg dla memantyny. Oszacowany efekt wyniósł: -2,7 punktu dla donepezylu i -2,4 punktu dla rywastygminy oraz około -1,7 punktu dla memantyny, w porównaniu do placebo. Donepezyl i rywastygmina wykazują podobną skuteczność, a memantyna nieco mniejszą skuteczność względem nich, w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w meta-analizie [248], dotyczących zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak danych bibliograficznych.</p>
Analizy zbiorcze				
<p>[249] Doody i wsp. 2004</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, z grupą kontrolną (placebo) dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z ChA. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Winblad 1999, Reisberg 2003.</p>	<p>W analizie dokonano porównania wyników dwóch badań (amerykańskiego i europejskiego) dotyczących zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wyniki badania amerykańskiego wykazały istotnie statystycznie mniejsze pogorszenie w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego pacjentów w porównaniu z grupą placebo (-2,5 vs -5,9; $p = 0,003$). Dokonano również oceny sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego przez pacjentów domów opieki przy zastosowaniu skali G2. Wyniki tej analizy wykazały również przewagę memantyny nad placebo w zakresie wykonywania czynności 6 z 17 ocenianych</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Reisberg 2003 [6], zawarte w analizie zbiorczej [249], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu. Drugie zidentyfikowane badanie dotyczyło mieszanej populacji z otępieniem typu Alzheimera oraz</p>

			<p>punktów. Korzyści osiągnięto w zakresie: możliwości wstania, poruszania się, ubrania się, picia, korzystania z toalety, jedzenia. W zakresie takich punktów jak: aktywność towarzyska czy zainteresowania/hobby analiza wykazała trend $p < 0,10$ w odniesieniu do zastosowania memantyny. Podsumowując, memantyna okazała się skuteczna w poprawie funkcjonalności pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>	<p>naczyniowego Winblad 2004 [291].</p>
<p>[250] Ferris i wsp. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera i zaburzeniami mowy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną, dotyczące zastosowania memantyny. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> van Dyck 2007, Reisberg 2003, Tariot 2004, Homma 2007.</p>	<p>Analiza wyników 4 zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera wykazała jej przewagę nad placebo. Średnia zmiana wartości uzyskanych punktów według skali SIB dotyczącej funkcji poznawczych wykazała poprawę w wyniku stosowania memantyny po 12 ($p < 0,0001$) po 24/48 tygodniach ($p = 0,0182$) względem wartości początkowych. Wyniki wykazały poprawę u znacznej większości pacjentów stosujących memantynę w porównaniu z placebo w odniesieniu do zaburzeń porozumiewania się, zwłaszcza wśród pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami w fazie wstępnej (wartość początkowa ≤ 20 punktów) po 24/48 tygodniach poprawę odnotowano u 25,4% vs 10,8% pacjentów ($p = 0,0414$). Pogorszenie w zakresie porozumiewania się wykazano u 32,8% stosujących memantynę w porównaniu do 60,0% stosujących placebo ($p = 0,0029$). Reasumując, wyniki wykazały, że stosowanie memantyny u pacjentów z ChA istotnie statystycznie zmniejsza natężenie zaburzeń mowy.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [250], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74]. Badania Homma 2007 [397] nie uwzględniono w analizie, ponieważ opublikowane zostało jedynie w formie doniesienia konferencyjnego, do którego brak dostępu.</p>
<p>[251] Winblad i wsp. 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia przy zastosowaniu memantyny i jej wpływ na funkcjonowanie pacjentów z ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, fazy III, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind, 2006, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008, Reisberg 2003, Van Dyck 2007, Tariot 2004.</p>	<p>W analizie uwzględniono wyniki 6 badań (959 pacjentów grupa badana oraz 867 osób grupa kontrolna). Pacjenci leczeni przy zastosowaniu memantyny charakteryzowali się mniejszą redukcją w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego mierzonej wg skali ADL₁₄ względem wartości początkowych w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,001$). Zastosowanie memantyny wiązało się również ze zmniejszeniem uzyskanych wyników mierzonych wg skali BADL (skala ta obejmuje: możliwość poruszania się, jedzenia, korzystania z toalety oraz możliwość kąpania się) ($p < 0,05$) oraz skali IADL (obejmującej możliwość samodzielnego korzystania z telefonu, oglądania telewizji, porozumiewania się, sprzątanía ze stołu, znalezienia rzeczy, picia, wyrzucania śmieci, wyjścia z domu oraz pozostaniu samemu) ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą placebo. Podsumowując, wyniki badań potwierdzają przewagę zastosowania memantyny nad placebo w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego, co może sugerować, że memantyna może pozytywnie wpływać na jakość życia pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [251], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74].</p>

<p>[252] Frössl i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Analizowana populacja:</u> grecy i niemieccy pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badanie otwarte, wielośrodkowe, nieinterwencyjne, dotyczące pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Calabrese 2007, Stamouli 2011.</p>	<p>Wyniki analizy wykazały, że leczenie z zastosowaniem memantyny u pacjentów z ChA doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie funkcji poznawczych i możliwości wykonywania czynności dnia codziennego. Po okresie 6 miesięcy pacjenci wykazywali poprawę w zakresie świadomości mierzonej według skali MMSE o 2 punkty w porównaniu do wartości początkowej ($p < 0,001$). W wyniku stosowania memantyny u 67,4% pacjentów nastąpiła poprawa mierzona wg skali MMSE, u 15,1% nie obserwowano żadnych różnic, natomiast 17,5% charakteryzowało się pogorszeniem. Sprawność w wykonywaniu czynności dnia codziennego uległa nieznacznemu zmniejszeniu po okresie 6 miesięcy w porównaniu z wartościami początkowymi (70,5 punktów w fazie wstępnej w porównaniu do 66,6 punktów po 6 miesiącach). Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, zależność częstości występowania działań niepożądanych w zależności od rasy i wieku pacjentów. Wyniki zidentyfikowanych badań potwierdzają skuteczność i tolerancję memantyny u pacjentów z ChA.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [252], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Calabrese 2007 [132], Stamouli 2011 [129].</p>
<p>[253] Emre i wsp. 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera i jej wpływ na funkcje poznawcze. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo). <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006 i Pomara 2007, Bakchine 2008, Porsteinsson, 2008, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004.</p>	<p>Analiza wyników 6 badań wykazała istotną statystycznie poprawę po okresie 24 tygodni w wyniku stosowania memantyny w zakresie funkcji poznawczych (porozumiewanie się, pamięć i zdolności praktyczne). Dodatkowo, analiza wykazała niższy odsetek pacjentów przyjmujących memantynę w porównaniu z placebo w pogorszeniu ocenianych aspektów (porozumiewanie się, pamięć i zdolności praktyczne). Wyniki tych badań wskazują, że stosowanie memantyny wiąże się z korzyściami w zakresie poprawy funkcji poznawczych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [253], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 i Pomara 2007 [11]-[12], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74].</p>
<p>[254] Gauthier i wsp. 2005</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera w odniesieniu do zaburzeń behawioralnych. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu objawów behawioralnych u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004.</p>	<p>Analiza wyników dwóch badań dotyczących zastosowania memantyny zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z donepezylem wykazała poprawę w zakresie uzyskanych wyników mierzonych według skali NPI na koniec badania. Obserwowane wyniki były istotnie statystycznie jedynie w przypadku politerapii ($p = 0,002$). Memantyna okazała się istotnie statystycznie lepsza od placebo w odniesieniu do redukcji występowania pobudzenia/agresywności pacjentów zarówno w monoterapii jak i politerapii (odpowiednio $p = 0,008$; $p = 0,001$). Analiza punktów dychotomicznych dotyczących pobudzenia/agresywności pacjentów została oceniona w przypadku monoterapii, a wyniki wykazały istotną statystyczną przewagę względem placebo ($p = 0,003$).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [254], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Reisberg 2003 [6], Tariot 2004 [74].</p>

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



			Reasumując, analiza wykazała korzystny efekt memantyny w łagodzeniu objawów behawioralnych w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	
[255] Hellweg i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Bakchine 2008, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004, Homma 2007, Lundbeck CTR, Forest Laboratories CTR.</p>	<p>Analiza 9 zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania memantyny wykazała istotne opóźnienie progresji choroby u pacjentów z ChA względem placebo. Analiza wykazała również mniejsze pogorszenie względem zastosowania placebo w zakresie funkcji poznawczych (24,6% vs 36,2%; p<0,001), sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (56,2% vs 61,6%; p<0,05), ogólnej oceny stanu zdrowia (40,9% vs 49,8; p<0,001). Dodatkowo, wspólna analiza wyżej wymienionych punktów końcowych wykazała mniejsze pogorszenie w ogólnym stanie zdrowia w grupie memantyny w porównaniu do placebo (11,0% vs 20,4%; p<0,001). Analiza wykazała również poprawę w obu ocenianych stadiach choroby względem placebo.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [255], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74]. Pozostałych badań nie uwzględniono w analizie, ponieważ badanie Homma 2007 [397] opublikowano w formie doniesienia konferencyjnego, do którego brak dostępu, brak dostępu do badania ze strony Forest Laboratories MD-22 [398] i Lundbeck CTR [399].</p>
[256] Mecocci i wsp. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności wpływu memantyny na poprawę funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008, van Dyck 2007.</p>	<p>Analiza wyników 6 zidentyfikowanych badań RCT wykazała istotną statystycznie przewagę memantyny nad placebo w 12. i 24. tygodniu leczenia w odniesieniu poprawy funkcji poznawczych mierzonej według skali ADAS-cog. Dodatkowo, analiza wykazała istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do: wykonywania poleceń, zrozumienia, wykonywania czynności praktycznych oraz pamięci. Wyniki w zakresie funkcji poznawczych według skali SIB względem wartości początkowych również wykazały przewagę memantyny nad placebo. W odniesieniu do pojedynczych elementów skali SIB uzyskano istotną poprawę w zakresie: mówienia, orientacji, pamięci, widzenia i zdolności praktycznych. Memantyna wykazuje znaczne korzyści dotyczące ogólnych zdolności poznawczych, a także w określonych kluczowych dziedzinach poznawczych u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Alzheimera.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [256], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74].</p>
[257] Gauthier i wsp. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena korzyści stosowania memantyny u pacjentów z zaburzeniami behawioralnymi w przebiegu</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną, dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p>	<p>Analiza wyników 6 badań dotyczących zastosowania memantyny zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z donepezylem. Analiza wykazała istotną statystyczną przewagę zastosowania memantyny względem</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte</p>

	<p>choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004.</p>	<p>placebo</p> <p>w odniesieniu do zaburzeń behawioralnych mierzonych według skali NPI w 12. i 24./48. tygodniu terapii ($p=0,001$ vs $p=0,008$). Memantyna okazała się istotnie statystycznie lepsza od placebo w odniesieniu do redukcji występowania: urojeń ($p=0,007$), omamów ($p=0,037$), pobudzenia/agresywności ($p=0,001$) 12. tygodniu leczenia oraz urojeń ($p=0,001$), pobudzenia/agresywności ($p=0,001$) drażliwości/chwiejności emocjonalnej ($p=0,005$) po 24./48. tygodniu. Analiza wyników pacjentów, u których nie występowały objawy behawioralne na początku badania wykazały zmniejszenie nagłego pobudzenia/agresji ($p=0,002$), omamów ($p=0,047$), odhamowania ($p=0,011$) w 12. tygodniu leczenia i pobudzenia/agresji ($p=0,002$), drażliwości/chwiejności emocjonalnej ($p=0,004$), zachowań w czasie nocy (ang <i>night-time behavior</i>) ($p=0,05$) w 24./48. tygodniu terapii memantyną. Analizowane dane sugerują, że stosowanie memantyny jest skuteczne w leczeniu i zapobieganiu behawioralnym objawom umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia choroby Alzheimera. Szczególne korzyści obserwuje się w przypadku zmniejszenia występowania urojeń i pobudzenia/agresywności, które są związane z szybkim postępem choroby.</p>	<p>w analizie zbiorczej [257], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74].</p>
<p>[258] Wilkinson i wsp. 2007</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena korzyści stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące zastosowania memantyny pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004.</p>	<p>Analiza wyników 6 badań RCT wykazała, że w grupie kontrolnej (placebo) obserwowano istotne pogorszenie (ogółem) choroby względem zastosowania memantyny w okresie 6 miesięcy (28% vs 18%; $p<0,001$). Kliniczne pogorszenie obserwowano u 21% osób z grupy kontrolnej w porównaniu do 11% osób z grupy badanej – zastosowanie memantyny. Przeprowadzone analizy poszczególnych badań również potwierdziły analizę zbiorczą 6 badań w zakresie pogorszenia choroby. Reasumując, stosowanie memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia choroby.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [258], dotyczące zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot 2004 [74].</p>
<p>[259] Wilkinson i wsp. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena korzyści stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące zastosowania memantyny pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004, Homma 2007, Chen 2007, Forest Laboratories 2013.</p>	<p>Analiza wyników 9 badań wykazała, że pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu leczeni przy zastosowaniu memantyny charakteryzowali się mniejszą częstością występowania pogorszenia choroby w porównaniu do wartości początkowych względem podania placebo w zakresie: funkcji poznawczych (24,4% vs 35,0%; OR=0,60 [95% CI: 0,50; 0,72]; $p<0,01$), sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (38,1% vs 43,4%; OR=0,81 [95% CI: 0,68; 0,96]; $p=0,01$), ogólnej oceny stanu zdrowia (39,8% vs 48,6%; OR=0,70 [95% CI: 0,58; 0,83]; $p<0,001$). Dodatkowo, przeprowadzona łączna analiza dotycząca wyżej wymienionych punktów również wykazała przewagę</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [259], które dotyczyły stosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera: Bakchine 2008 [13], Peskind 2006 [11], Porsteinsson 2008 [87], Reisberg 2003 [6], van Dyck 2007 [10], Tariot</p>

			memantyny nad placebo (9,4% vs 16,1%, OR=0,54 [95% CI:0,41; 0,71]; p<0,001).	2004 [74]. Pozostałych badań nie uwzględniono w analizie, ponieważ badanie Homma 2007 [397] opublikowano w formie doniesienia konferencyjnego, do którego brak dostępu, brak dostępu do badania ze strony Forest Laboratories 2013 MD-22 [398], badanie Chen 2007 [381] opublikowano w chińskim czasopiśmie.
[260] Wilcock i wsp. 2008 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, u których występuje pobudzenie/agresja, psychoza.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> włączono 3 badania, brak danych bibliograficznych włączonych badań.</p>	<p>W ramach analizy uwzględniono wyniki 3 badań, które obejmowały okres obserwacji do 6 miesięcy. Wyniki wykazały, że blisko 60% wszystkich pacjentów na początku badania charakteryzowało się występującym pobudzeniem/agresją i urojeniami. Wyniki wykazały przewagę stosowania u tych pacjentów memantyny nad placebo w okresie 12 tygodni i 24/48 tygodni w zakresie zmniejszenia objawów neuropsychiatrycznych (55,6% vs 44,4% w tygodniu 12, p=0,008; 58,0% vs 44,8% w tygodniu 24/28, p=0,002). Szczególnie istotne wyniki uzyskano zakresie redukcji stanu pobudzenia/agresji (55,3% vs 43,1% w tygodniu 12, p=0,011; 61,0% vs 45,0% po 24/28 tygodniach, p<0,001). Pacjenci przyjmujący placebo charakteryzowali się zwiększoną progresją choroby w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcji poznawczych względem zastosowania memantyny, w przypadku której uzyskane wyniki były istotne statystycznie. Analiza profilu bezpieczeństwa okazała się korzystna dla zastosowania memantyny. Obserwowano znacznie mniejszy odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych względem placebo.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto analizę zbiorczą [260].</p>
[261] Nakamura i wsp. 2013 (doniesienie konferencyjne)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, podwójnie zamaskowane, dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w populacji japońskiej.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak danych bibliograficznych.</p>	<p>W analizie zbiorczej uwzględniono 2 badania z udziałem 747 pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (w skali MMSE 5-14 punktów, w skali FAST 6a-7a stadium zaawansowania choroby). W badaniu dotyczącym oceny efektywności różnych dawek memantyny, fazy II, uczestniczyło 315 chorych, a w badaniu III fazy 432 chorych, okres obserwacji w obu badaniach wynosił 24 tygodnie. W sumie 640 pacjentów leczono memantyną w dawce 20 mg/dobę, a 319 chorych otrzymywało placebo. Wyniki analizy zbiorczej wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność memantyny w porównaniu do placebo w zakresie oceny w skali: SIB (p<0,0001), CIBIC-plus (p=0,0474), Behave-AD (p=0,0040) po 24 tygodniach terapii. Leczenie memantyną</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w analizie zbiorczej [261], dotyczących zastosowania memantyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak danych bibliograficznych.</p>

			poprawiło wyniki pacjentów w odniesieniu do: uwagi, praksj, orientacji wzrokowo-przestrzennej, komunikacji językowej oraz redukcji zaburzeń aktywności i nasilenia agresji. Ponadto, memantyna była dobrze tolerowana przez chorych.	
--	--	--	--	--

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 105. Ocena w skali *Jadad* dla badań [1]-[5], [6]-[7].

[referencja]	Badanie [1]-[5]			Badanie [6]-[7]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 32,9%* pacjentów w grupie badanej oraz 26,7%* pacjentów w grupie kontrolnej (placebo) i 20,5%* pacjentów w grupie kontrolnej (donepezyli)	Tak	1	Tak, 23,0%* pacjentów w grupie badanej oraz 33,3%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podobny wygląd tabletek memantyny, donepezyli i placebo	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, randomizacja prosta pierwszych 80 pacjentów, następnie metoda minimalizacji w celu likwidacji braku równowagi czynników prognostycznych	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
SUMA PUNKTACJI			3/5			2/5

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 106. Ocena w skali Jadad dla badań [8]-[9], [10].

[referencja]	Badanie [8]-[9]			Badanie [10]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 15,4%* pacjentów w grupie badanej oraz 15,4%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 24,7% pacjentów w grupie badanej oraz 26,7% pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
SUMA PUNKTACJI		3/5			3/5	

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 107. Ocena w skali Jadad dla badań [11]-[12], [13]-[14].

[referencja]	Badanie [11]-[12]			Badanie [13]-[14]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 17,9%* pacjentów w grupie badanej oraz 17,3%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 14,8% pacjentów w grupie badanej oraz 9,2%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, tabletki identyczne w wyglądzie	Tak	1	Tak, tabletki identyczne w wyglądzie, smaku i zapachu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa	Nie	0	Brak opisu

14.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	3/5			4/5		

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 108. Ocena w skali Jadad dla badań [15], [16].

[referencja]	Badanie [15]			Badanie [16]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 27,8%* pacjentów w grupie badanej oraz 38,9%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 15%* i 32%* pacjentów w grupach badanych oraz 20%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, tabletki identyczne w wyglądzie	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
SUMA PUNKTACJI	3/5			3/5		

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 109. Ocena w skali Jadad dla badań [17], [18].

[referencja]	Badanie [17]			Badanie [18]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



[referencja]	Badanie [17]			Badanie [18]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
zaślepienie?						
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 17,6%* pacjentów w grupie badanej oraz 30,3%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 14,7%* pacjentów w grupie badanej oraz 14,6%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, identyczny wygląd tabletek	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
SUMA PUNKTACJI		4/5			3/5	

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 110. Ocena w skali Jadad dla badań [56], [57].

[referencja]	Badanie [56]			Badanie [57]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 21,2%* pacjentów w grupie badanej oraz 11,9%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 24,0%* pacjentów w grupie badanej oraz 15,0%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Tak	1	Tak, identyczne kapsułki
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2/5			4/5	

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 111. Ocena w skali *Jadad* dla badań [73], [74]-[79].

[referencja]	Badanie [73]			Badanie [74]-[79]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Badanie otwarte	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 16,7%* pacjentów w grupie badanej oraz 19,0%* i 15,2%* pacjentów w grupach kontrolnych	Tak	1	Tak, 14,8%* pacjentów w grupie badanej oraz 25,4%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-	Tak	1	Tak, identyczny wygląd tabletek
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2/5			3/5	

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 112. Ocena w skali *Jadad* dla badań [80]-[81], [82].

[referencja]	Badanie [80]-[81]			Badanie [82]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Nie	0	Nie, badanie przeprowadzone bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. <i>open label</i>)
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 42,3%* pacjentów w grupie badanej oraz 0%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 0%* pacjentów w grupie badanej oraz 0%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



randomizacji?						
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	3/5			2/5		

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 113. Ocena w skali Jadad dla badań [83]-[84], [85]-[86].

[referencja]	Badanie [83]-[84]			Badanie [85]-[86]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 17,0%* pacjentów w grupie badanej oraz 17,1%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 33,8%* pacjentów w grupie badanej oraz 26,6%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, identyczny wygląd tabletek	Tak	1	Tak, identyczny wygląd i smak
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	4/5			4/5		

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 114. Ocena w skali Jadad dla badań [87], [88]-[89].

[referencja]	Badanie [87]			Badanie [88]-[89]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów	Tak	1	Tak, 10,6%* pacjentów w grupie badanej oraz	Tak	1	Tak, 22,4%* pacjentów w grupie badanej oraz

14.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

[referencja]	Badanie [87]			Badanie [88]-[89]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
z badania i okresu obserwacji?			11,6%* pacjentów w grupie kontrolnej			20,8%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, identyczny wygląd tabletek	Tak	1	Tak, identyczny wygląd tabletek
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3/5			3/5	

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 115. Ocena w skali Jadad dla badań [90]-[91], [92]-[95].

[referencja]	Badanie [90]-[91]			Badanie [92]-[95]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 3,7%* pacjentów w grupie badanej oraz 7,0%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 43,2%* pacjentów w grupie badanej oraz 40,8%* pacjentów w grupie kontrolnej
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, randomizacja prosta	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, identyczny wygląd tabletek	Tak	1	Tak, identyczny wygląd tabletek.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Tak	-1	Randomizacja blokowa
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		5/5			2/5	

* wartości % obliczone przez Autorów analizy.

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 116. Ocena w skali Jadad dla badań [96], [100].

[referencja]	Badanie [96]			Badanie [100]^		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	-	Nie	0	Nie, badanie przeprowadzone bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. <i>open label</i>)
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, nie utracono żadnego uczestnika	Nie	0	Brak danych
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI			2/5			1/5

* wartości % obliczone przez Autorów analizy. ^ publikacja opisana w oparciu o abstrakt, badanie w języku chińskim, z powyższych względów badanie umieszczono w rozdziale uwzględniającym badania o niższej wiarygodności.

Tabela 117. Ocena w skali Jadad dla badań [101], [102].

[referencja]	Badanie [101]^			Badanie [102]^		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 8,3%* pacjentów w grupie badanej oraz 4,5%* pacjentów w grupie kontrolnej	Tak	1	Tak, 11,1%* pacjentów w grupie I, 4,0%* w grupie II oraz 7,7%* pacjentów w grupie III
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Tak	1	Tak, taki sam wygląd tabletek
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Tak	-1	Tak, randomizacja blokowa
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	-

[referencja]	Badanie [101]^			Badanie [102]^		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
zaślepienia?						
SUMA PUNKTACJI	3/5			3/5		

* wartości % obliczone przez Autorów analizy. ^ badania włączone do rozdziału badania o niższej wiarygodności, ponieważ nie spełniały całkowicie założeń analizy.

14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Jedynie badania o niższej wiarygodności z grupą kontrolną zostały ocenione w skali NOS [103], [104], [105]-[107], [109]-[110], [111], [112]-[113], [142], [143], ponieważ tylko w przypadku tych badań stosuje się ocenę wiarygodności tej skali.

Tabela 118. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [103], [104], [105]-[107], [108], [142].

Pytanie		Punkt					
Referencja		[103]	[104]	[105]-[107]	[108]	[142]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywnej dla przeciętnej populacji					
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.					
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna		*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji	*				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
Nie							
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					

Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny					
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		*			*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*		*	*	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych					
		Brak informacji					

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 119. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [109]-[110], [111], [112]-[113], [143].

Pytanie		Punkt				
		[109]-[110]	[111]	[112]-[113]	[143]	
Wybór badania	Referencja	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej				
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji				
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup				
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie	Tak	*	*	*	*

	stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Nie				
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera	Pacjenci z chorobą Alzheimera
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny				
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu				
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*
		Nie				
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*		*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych				
		Brak informacji				

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 120. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala MMSE/SMMSE	Skala MMSE/SMMSE (ang. <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>) – krótka skala oceny stanu umysłowego, punktacja 0-30 punktów, wyższy wynik oznacza lepsze zdolności poznawcze, trwa 5-10 minut, ocena obejmuje 5 obszarów aktywności poznawczej: orientację, pamięć, uwagę, przypominanie, słownictwo, prakcję konstrukcyjną
Skala BADLS	Skala BADLS (ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>) – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, 20 pozycji, punktacja 0-60 punktów, wyższy wynik oznacza mniejszą sprawność.
Skala B-ADL	Skala B-ADL (ang. <i>Bayer Activities of Daily Living scale</i>) – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, obejmuje 25 pozycji, w tym sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności i zadania o swoje potrzeby oraz zdolności poznawcze konieczne do radzenia sobie z codziennymi czynnościami.
Skala NPI	Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych, punktacja 0-144, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów behawioralnych i psychologicznych, obejmuje 12 domen: urojenia, halucynacje, pobudzenie/agresję, dysfориę, lęk, euforię, apatię, odhamowanie, drażliwość/chwiejność emocjonalną, zaburzenia motoryczne, zaburzenia zachowania występujące w nocy, zaburzenia apetytu i jedzenia. Obejmuje subskalę <i>NPI-Distress</i> – ocenia obciążenie opiekuna, punktacja 0-60 punktów, wyższy wynik oznacza większe obciążenie. Skala NPI-NH (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home</i>) stosowana jest do oceny pacjentów w ośrodkach opieki.
Skala DEMQOL-Proxy	Skala DEMQOL-Proxy (ang. <i>Dementia Quality of Life</i>) – skala oceny jakości życia, punktacja 31-134 punktów, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
Kwestionariusz	GHQ-12 (ang. <i>General Health Questionnaire</i>) – skala oceny stanu zdrowia opiekuna, punktacja 0-12 punktów, wyższy

GHQ-12	wynik oznacza większe nasilenie objawów psychologicznych u opiekuna, obejmuje 12 pozycji, stosowany również w ocenie stanu starszych osób.
Skala CIBIC-Plus	Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>) – skala ogólnej oceny stanu klinicznego, punktacja 0-7 punktów, wyższy wynik oznacza gorszy stan: 1 punkt – bardzo duża poprawa, 2 punkty – duża poprawa, 3 punkty – niewielka poprawa, 4 punkty – brak zmian, 5 punktów – niewielkie pogorszenie, 6 punktów – duże pogorszenie, 7 punktów – bardzo duże pogorszenie, ocena obejmuje domeny: zdolności poznawcze, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności, zachowanie, ogólny stan pacjenta.
Skala ADCS-ADL	Skala ADCS-ADL (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory</i>) – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, punktacja 0-54 punktów w wersji z 19 pozycjami i 0-78 punktów w wersji z 23 pozycjami, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność.
Skala SIB	Skala SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>) – skala oceny nasilenia zaburzeń poznawczych, punktacja 0-100 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze zaburzenia, mniej niż 63 punkty oznacza ciężkie zaburzenia, ocena obejmuje 6 domen: interakcje społeczne, pamięć, zdolności werbalne, orientację, percepcję wzrokową, uwagę, prakse (ruchy celowe), zdolność konstruowania.
Skala FAST	Skala FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging Tool/ scale</i>) – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, obejmuje 7 stadiów: 1. stadium – norma, 7. stadium – ciężka demencja.
Skala RUD	Skala RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>) – skala oceny wykorzystania środków z zakresu ochrony zdrowia w przebiegu demencji, obejmuje ocenę: leku, częstości i czasu trwania hospitalizacji, wizyt w ośrodkach zdrowia, stosowania dodatkowych leków, zamieszkania, korzystania z opieki społecznej, czas poświęcony na opiekę nad pacjentami oraz zwolnienia w pracy, wypełniania przez pacjentów i opiekunów.
Skala ADAS-cog	Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale</i>) – skala oceny zdolności poznawczych, punktacja 0-70 punktów, wyższy wynik oznacza gorsze zdolności poznawcze, 11 pozycji, obejmuje domeny: pamięć, zdolności werbalne, orientację, rozumowanie, prakse (ruchy celowe).
Skala BGP	Skala BGP (ang. <i>Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients</i>) – skala oceny zachowania u pacjentów geriatrycznych, obejmuje 35-pozycji, jej subskala oceniająca zależność chorego od opiekuna (ang. <i>BGP care dependance subscale</i>) obejmuje 23 pozycje.
Skala ADCS-CGIC	Skala ADCS-CGIC (ang. <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change</i>) – skala ogólnej oceny zmiany stanu zdrowia pacjenta.
Skala CGI	Skala CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>) - skala ogólnej oceny stanu pacjenta, skala CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) - skala ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta, punktacja 0-7: od 1 – bardzo duża poprawa do 7 – bardzo duże pogorszenie, 4 – brak zmian. skala CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression of Severity</i>) - punktacja 0-7: 1 – norma, 2 – bardzo lekkie pogorszenie, 3 – lekkie pogorszenie, 4 – umiarkowane pogorszenie, 5 – umiarkowanie-ciężkie pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie.
Skala GDS	Skala GDS (ang. <i>Global Deterioration Scale</i>) – skala ogólnej deterioracji, obejmuje 7 stadiów, stadium 1 – norma, a stadium 7 – ciężka demencja, ocena dotyczy zdolności poznawczych, sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, zachowania.
Skala PDS	Skala PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>) - skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, punktacja 0-100 punktów, wyższy wynik oznacza poprawę sprawności, obejmuje 29 pozycji.
Skala CMAI	Skala CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>) - skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield, ocenia 29 pozycji związanych z pobudzeniem wynikającym z pogorszenia zdolności poznawczych pacjenta, każda jest oceniana od 0 do 7 punktów, oceniane zachowania: wędrowanie, agresja, niewłaściwe odpowiedzi, gromadzenie, seksualne odhamowanie.
Skala FLCI	Skala FLCI (ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>) - skala oceny zdolności komunikacyjnych, punktacja 0-87, wyższy wynik oznacza lepsze zdolności komunikacyjne, obejmuje 10 domen: pozdrowienia i nazywanie, odpowiadanie na pytania, pisanie, podpisywanie korespondencji, porównywanie, czytanie, wypełnianie instrukcji, pantomimę, gestykulację, konwersację.
Skala ASHA-FACS	Skala (ang. <i>American Speech-Language-Hearing Association Functional Assessment of Communication Skills for Adult</i>) - skala oceny zdolności komunikacyjnych, obejmuje subskałe CBN (ang. <i>Communication of Basic Needs</i>) – oceniającą zdolność komunikacji podstawowych potrzeb oraz SC (ang. <i>Social Communication</i>) - oceniającą zdolności komunikacyjne w kontekście interakcji społecznych.
Kwestionariusz CPBQ	Kwestionariusz CPBQ (ang. <i>Caregiver Perceived Burden Questionnaire</i>) - kwestionariusz oceny obciążenia opiekuna, ocenia jakość zdolności komunikacyjnych pacjenta, interakcje społeczne, świadomość, sprawność w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami i wpływ tej oceny na opiekuna.
Skala ADL	Skala ADL (ang. <i>Activities of Daily Living Inventory</i>) – skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności (kąpiel, ubieranie się i rozbieranie, korzystanie z toalety, przemieszanie się z łóżka na fotel, spożywanie posiłków, kontrolowanie zwieraczy), pozwalająca ocenić samodzielność lub jej brak u pacjenta, punktacja 0-6 punktów, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność instrumentalną. 5-6 punktów – osoba sprawna, 3-4 punkty - osoba umiarkowanie niesprawna, ≤2 punktów – osoba poważnie niesprawna.
IADL	Skala IADL (ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living Scale</i>) – skala oceny złożonych czynności życia codziennego (użycie telefonu, codzienne zakupy, przygotowywanie posiłków, codzienne porządki, pranie, korzystanie ze środków

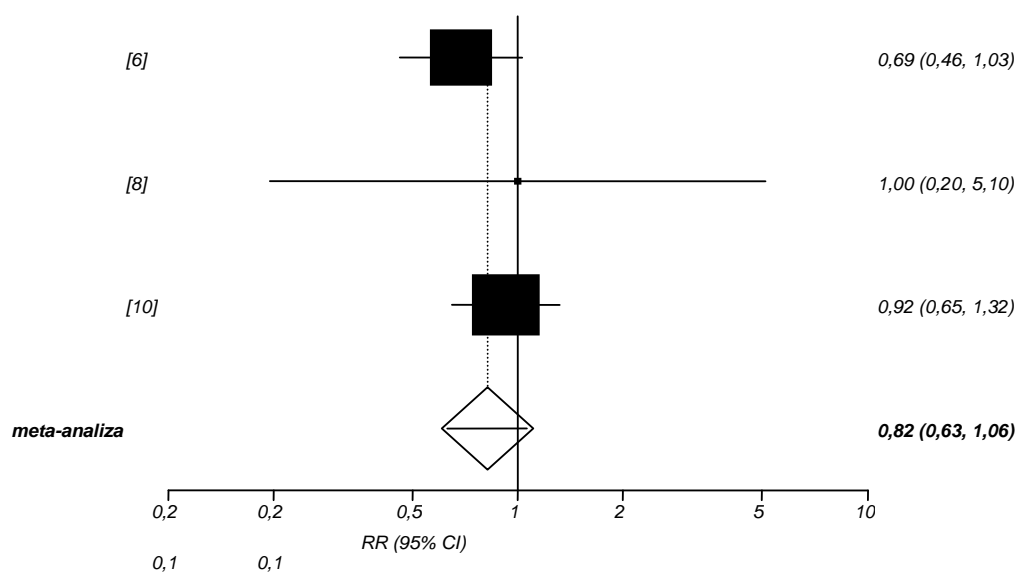
	transportu, zażywanie leków, rozporządzanie pieniędzmi), pozwalająca ocenić samodzielność lub jej brak u pacjenta, punktacja 0-8 punktów, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność instrumentalną.
BEHAVE-AD	Skala BEHAVE-AD (ang. <i>Behavioral symptoms in Alzheimer's Disease</i>) – ocena 25 objawów, każdy za 0-3 punkty, uzyskany wynik wynosi od 0 do 75 punktów, im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów, skala obejmuje ocenę 7 domen: paranoidalne lub urojeniowe poglądy, omamy, zaburzenia aktywności, agresję, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie.
CAS	Skala CAS (ang. <i>Caregiver Activity Survey</i>) – ocena obciążenia opiekuna, dotycząca 6 głównych obszarów codziennej aktywności: nadzoru, komunikacji, ubierania, karmienia, dbałości o wygląd, transportu, opiekunowie określają czas przeznaczony na poszczególne czynności.
DS	Skal DS (ang. <i>Dependence Scale</i>) – ocena zależności pacjenta od opiekuna obejmująca 6 poziomów funkcjonalnej zależności, dokonywana przez opiekuna.
CDR/ CDR-SB	Skala CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating</i>) – skala klinicznej oceny otępienia: punktacja 0-5, wyższy wynik wskazuje silniejsze otępienie, skala CDR-SB (ang. <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>) – skala klinicznej oceny otępienia: punktacja 0-18, wyższy wynik wskazuje silniejsze otępienie. Skala obejmuje 6 domen: pamięć, orientację, osąd i rozwiązywanie problemów, sprawy społeczności, dom/zainteresowania, opiekę osobistą. W skali CDR: 0 – brak poprawy, 0,5 – bardzo niewielkie pogorszenie, 1 – niewielkie pogorszenie, 2 – umiarkowane pogorszenie, 3 – duże pogorszenie. W skali CDR-SB każda domena oceniana jest w punktacji 0-3.
Skala VAS	Skala VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) - skala wizualno-analogowa, pozwala ocenić zmienne ciągłe, które trudno zmierzyć np. ból, samopoczucie.
Kwestionariusz SATMED-Q	Kwestionariusz SARMED-Q (ang. <i>Self-Administration of Treatment Satisfaction for Medication Questionnaire</i>) - kwestionariusz oceny zadowolenia z samodzielnego stosowania leku, obejmuje 17 pozycji, ocenianych od 0 do 4 punktów, punktacja 0-100, 0 – brak zadowolenia, 100 – największe zadowolenie, ocenia 6 domen: działania niepożądane, skuteczność leczenia, wygoda stosowania, wpływ na codzienne czynności, zadowolenie z opieki medycznej, ogólne zadowolenie.
Skala DAD	Skala DAD (ang. <i>Disability Assessment for Dementia Scale</i>) - skala oceny niesprawności u pacjentów z demencją, punktacja 0-100, wyższy wynik oznacza większą sprawność, ocena obejmuje: rozpoczynanie czynności, planowanie, organizację, wykonanie czynności codziennych.
Skala M-NCAS	Skala M-NCAS (ang. <i>Modified Nursing Care Assessment Scale</i>) - zmodyfikowana skala oceny dokonywana przez pielęgniarki, obejmuje 28 pozycji dotyczących oceny obciążenia związanego z opieką na pacjentami z demencją w ośrodkach opieki.
Skala QUALID	SKAL QUALID (ang. <i>Quality of Life in Late-Stage Dementia</i>) - skala oceny jakości życia u pacjentów z zaawansowaną demencją, obejmuje 11 pozycji.
Skala SBS	Skala SBS (ang. <i>Social Behavior Scale</i>) - skala oceny zachowań społecznych, obejmuje ocenę: interakcji społecznych, zaangażowanie i zainteresowanie, inicjację przyjemnych czynności, punktacja: 1-5, od 1 – duża poprawa do 5 – duże pogorszenie.
Skala NOSGER	Skala NOSGER (ang. <i>Nurses' Observation for Geriatric Patients</i>) - skala oceny pacjentów geriatrycznych dokonana przez pielęgniarki, ocenia stan umysłowy, fizyczny i społecznych pacjenta, obejmuje 30 pozycji i 6 domen: pamięć, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności, aktywność, nastroje i emocje, interakcje społeczne, zachowania destrukcyjne/zakłócające, punktacja: 30-150, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta.
Skala DRS	Skala DRS (ang. <i>Dementia Rating Scale</i>) - skala oceny nasilenia demencji, ocena dokonywana jest na podstawie zdolności poznawczych pacjenta.
Skala NRS	Skala NRS (ang. <i>Neurobehavioural Rating Scale</i>) - skala oceny objawów neurobehawioralnych, obejmuje 28 pozycji, mierząc nasilenie deficytów poznawczych o objawów neuropsychicznych np. urojeń, zmian nastrojów.
Kwestionariusz EMD	Kwestionariusz EMD (niem. <i>Explorationsmodul Demenz</i>) – kwestionariusz psychometryczny, obejmuje 13 pozycji z zakresu zdolności poznawczych, codziennej aktywności i samoświadomości swojej choroby.
Skala BDRS	Skala BDRS (ang. <i>Blessed Dementia Rating Scale</i>) - skala oceny nasilenia demencji według Blessed mierząca sprawność pacjenta z demencją, instrumentalną i podstawowe czynności życiowe, wyższy wynik oznacza mniejszą sprawność chorego.
Skala CUSPAD	Skala CUSPAD (ang. <i>Columbia University Scale for Psychopathology in AD</i>) - skala oceny psychopatologii w chorobie Alzheimera Uniwersytetu Kolumbia, ocenia występowanie objawów psychicznych np. urojenia, omamy, iluzje.
Skala UPDRS	Skala (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>) - skala oceny nasilenia choroby Parkinsona, mierzy obecność objawów pozapiramidalnych, obejmuje 11 pozycji: mowę, wyraz twarzy, drżenie, sztywność karku, sztywność prawego ramienia, sztywność lewego ramienia, sztywność prawej nogi, sztywność lewej nogi, postawa, chód, bradykineza.
Skala MADRS	Skala MADRS (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>) – skala depresji Montgomery-Asberg – obejmuje 10 punktów ocenianych od 0 do 6 punktów: 0-11 punktów bez zaburzeń depresyjnych, 12-19 punktów łagodna depresja, 20-28 punktów depresja o nasileniu umiarkowanym, 29-43 punktów ciężka depresja, 44-60 punktów bardzo ciężka depresja.
Skala ROSA	Skala ROSA (ang. <i>Relevant Outcome Scale for Alzheimer's</i>) – ocena obejmuje 16 punktów: punkty 1.-3. dotyczą oceny zdolności poznawczych, punkty 4.-6. oceny zdolności komunikacji, punkty 7.-11. oceny zachowania, punkty 12.-14. oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, punkt 15. oceny jakości życia, punkt 16. obciążenia

opiekuna.

14.12. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ

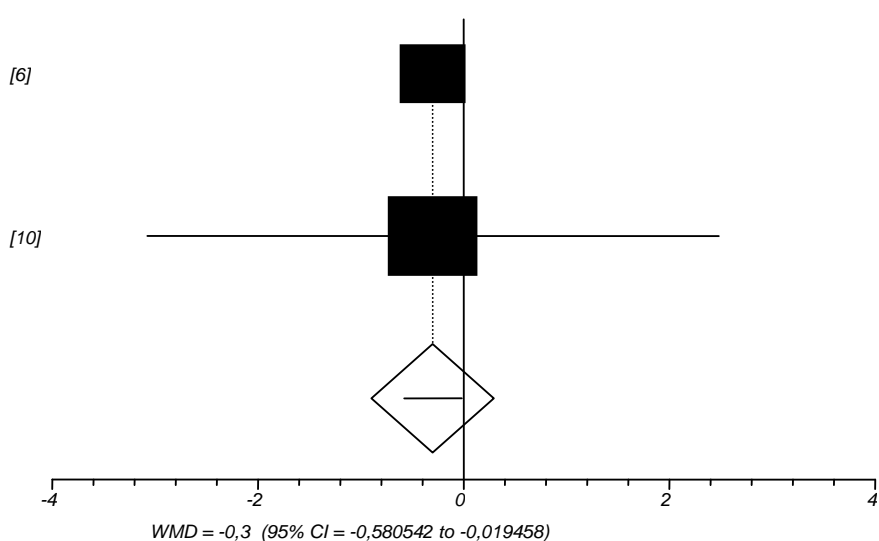
Skuteczność kliniczna memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

RR – meta-analiza (fixed effects)

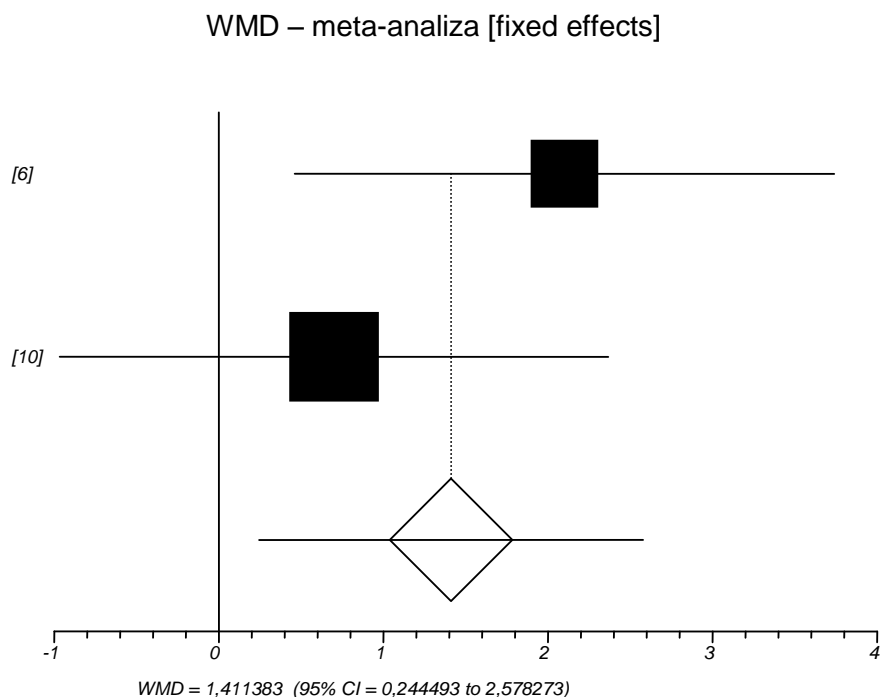


Wykres 1. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8], [10].

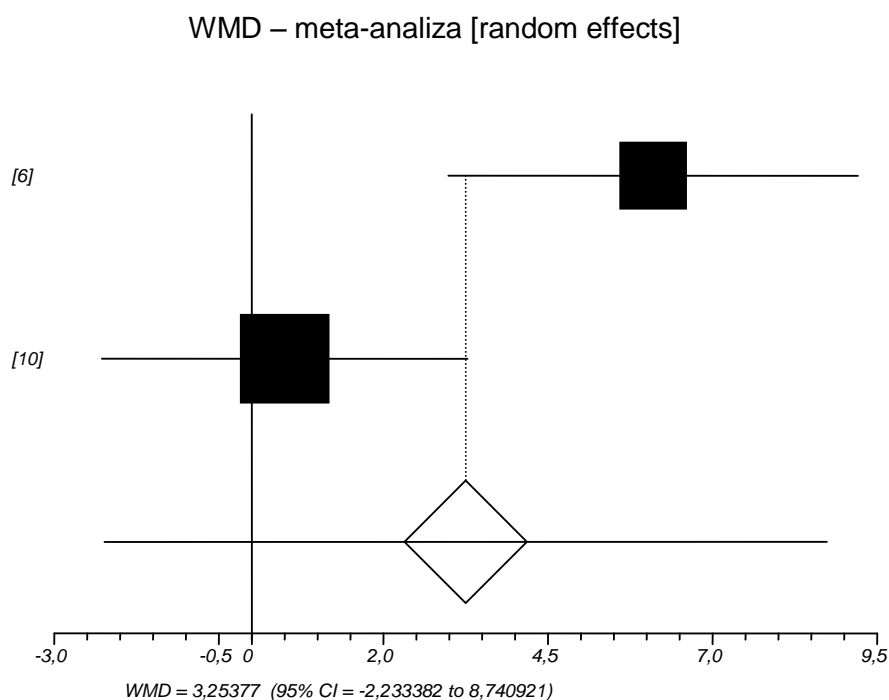
WMD – meta-analiza [fixed effects]



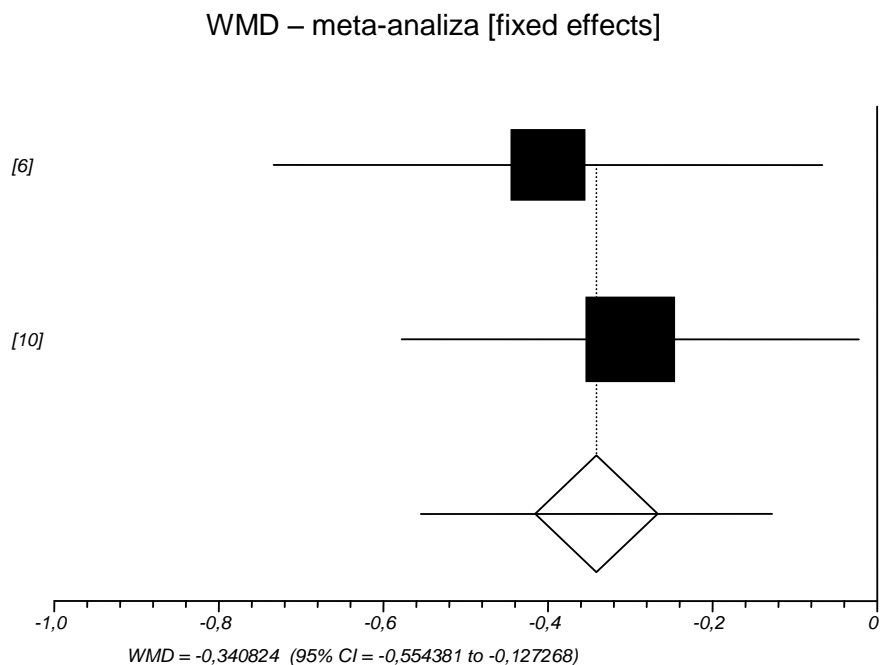
Wykres 2. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



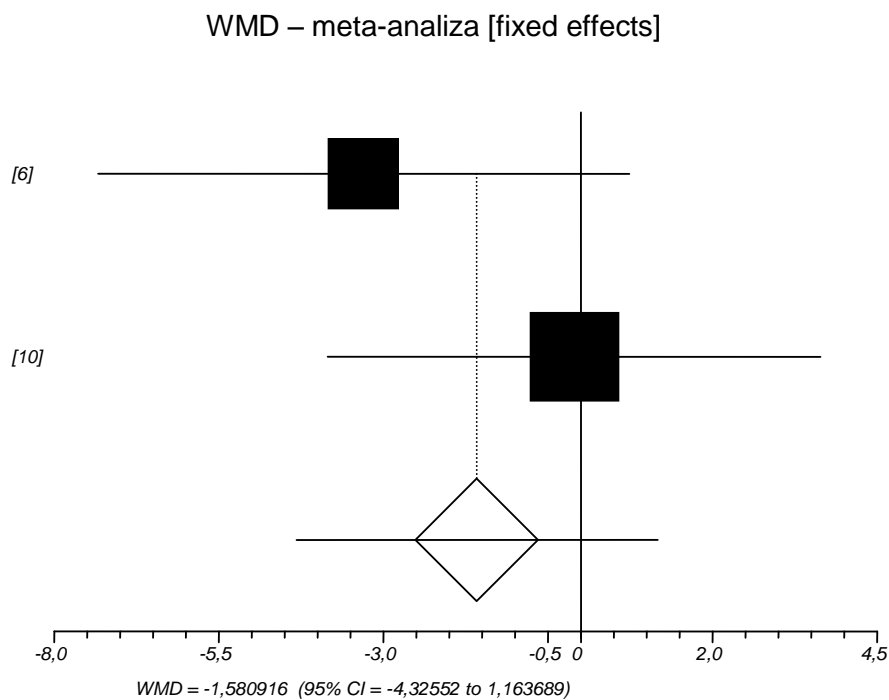
Wykres 3. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADCS-ADL₁₉ (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



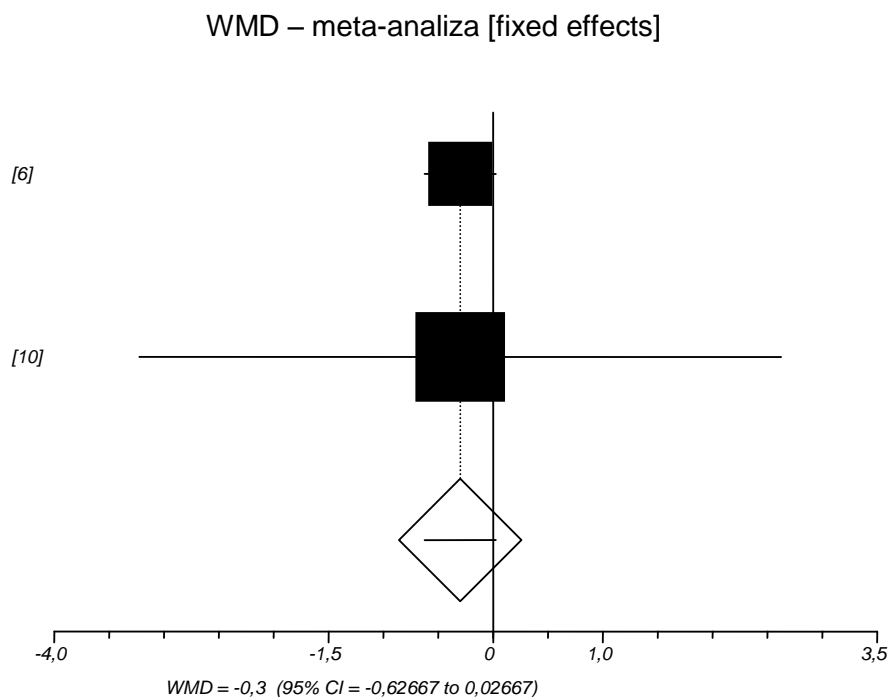
Wykres 4. Średnia ważona różnica zmiany w skali SIB (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



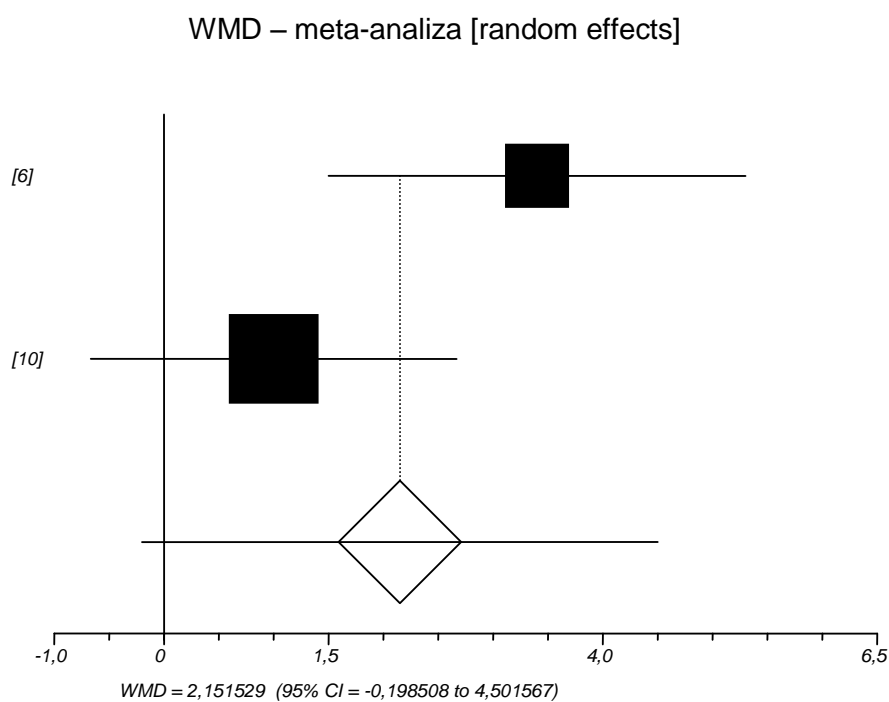
Wykres 5. Średnia ważona różnica zmiany w skali FAST (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



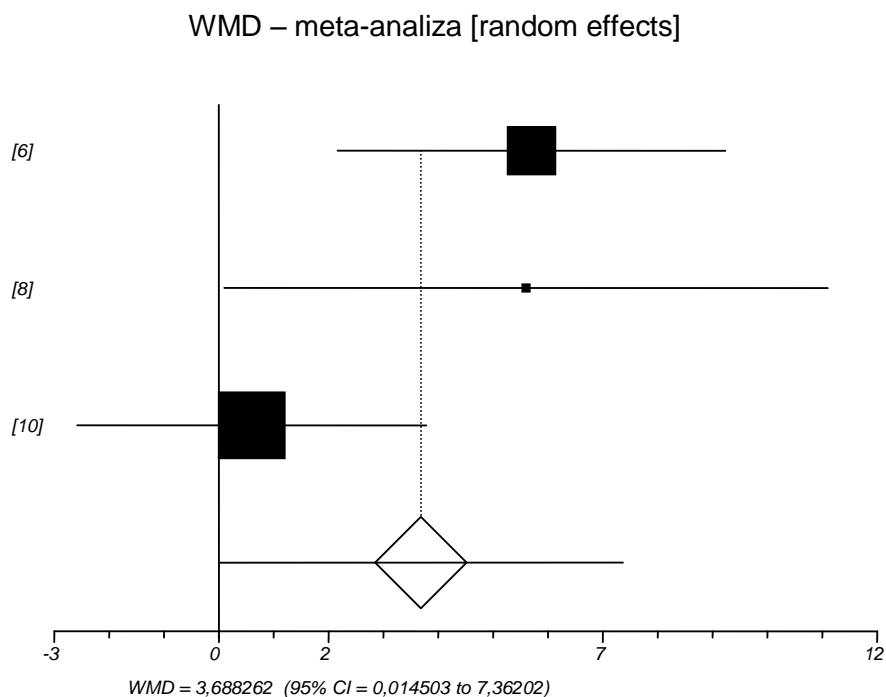
Wykres 6. Średnia ważona różnica zmiany w skali NPI (analiza LOCF); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



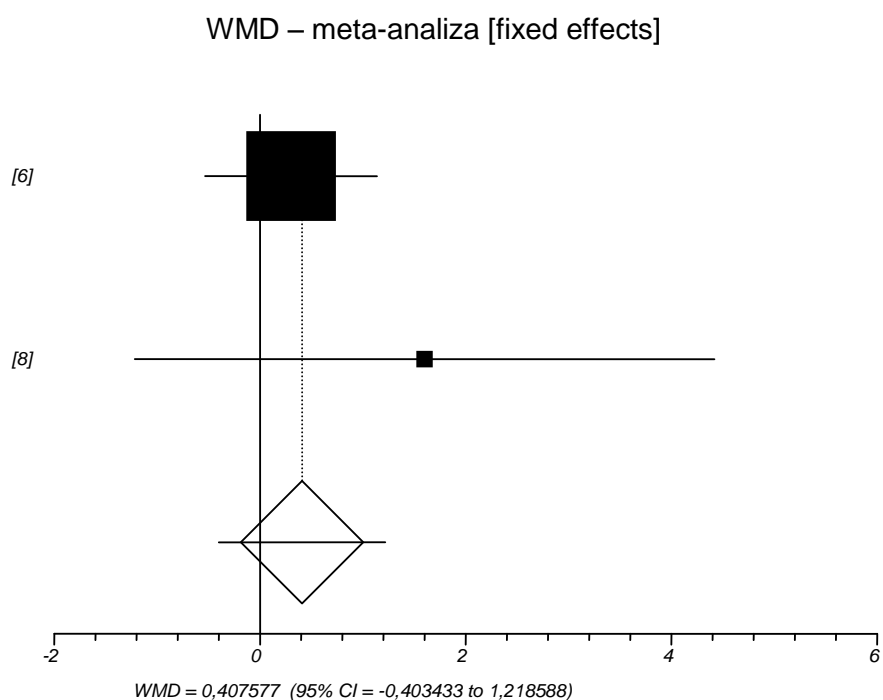
Wykres 7. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



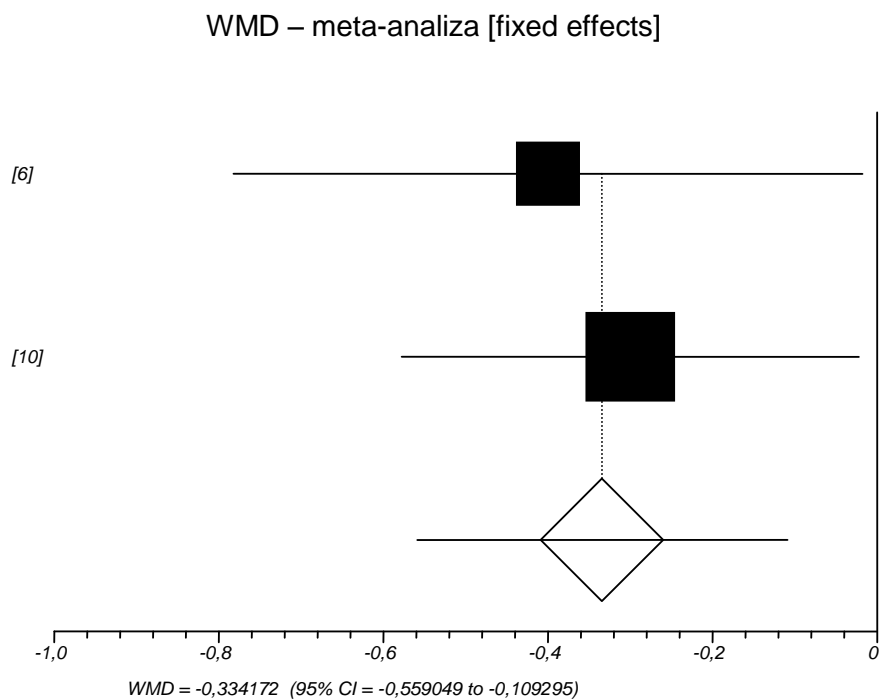
Wykres 8. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADCS-ADL₁₉ (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



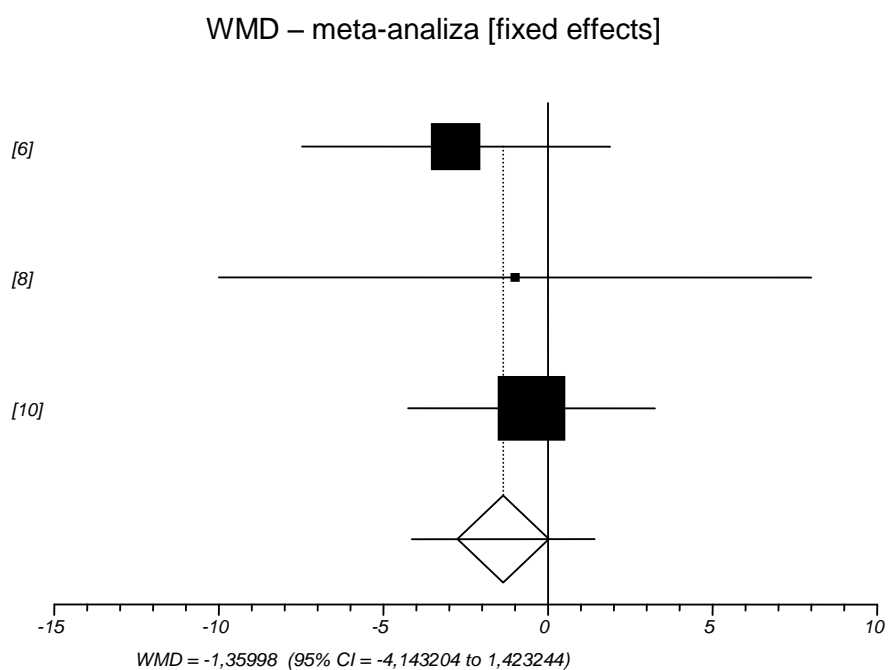
Wykres 9. Średnia ważona różnica zmiany w skali SIB (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8], [10].



Wykres 10. Średnia ważona różnica zmiany w skali MMSE (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8].

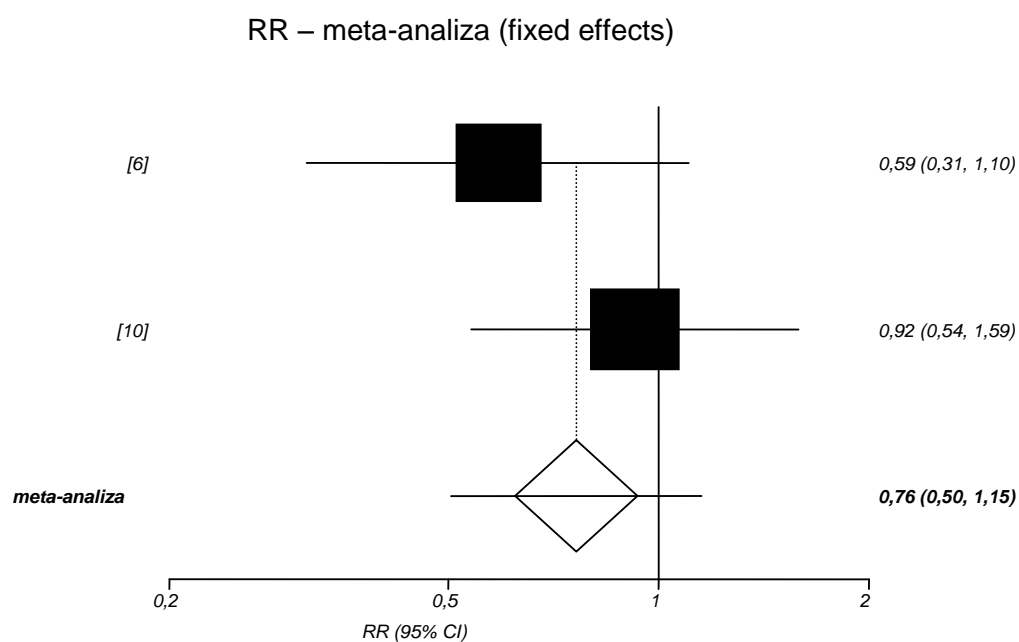


Wykres 11. Średnia ważona różnica zmiany w skali FAST (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].



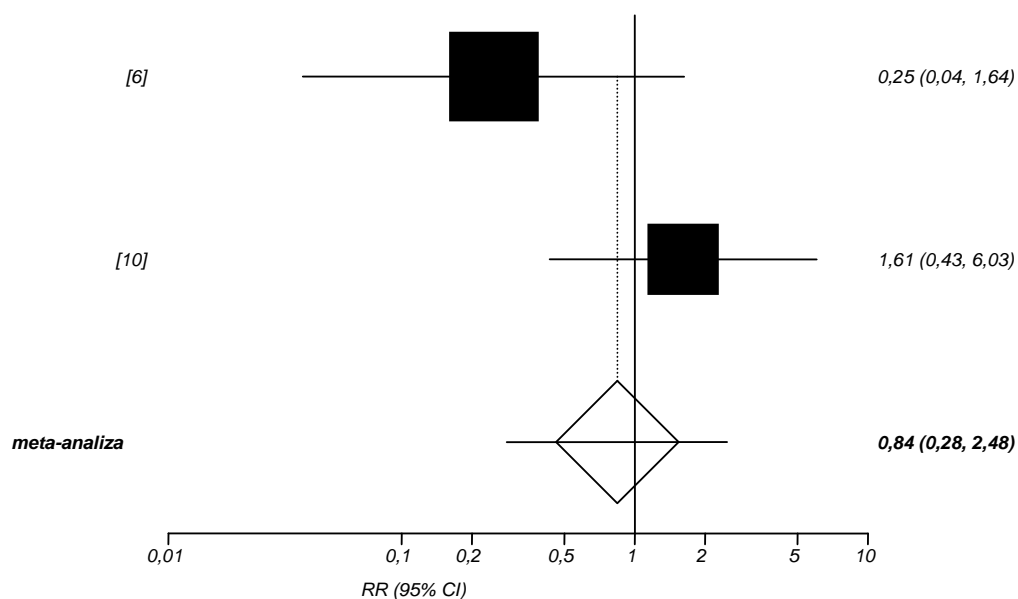
Wykres 12. Średnia ważona różnica zmiany w skali NPI (analiza OC); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [8], [10].

Profil bezpieczeństwa memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.



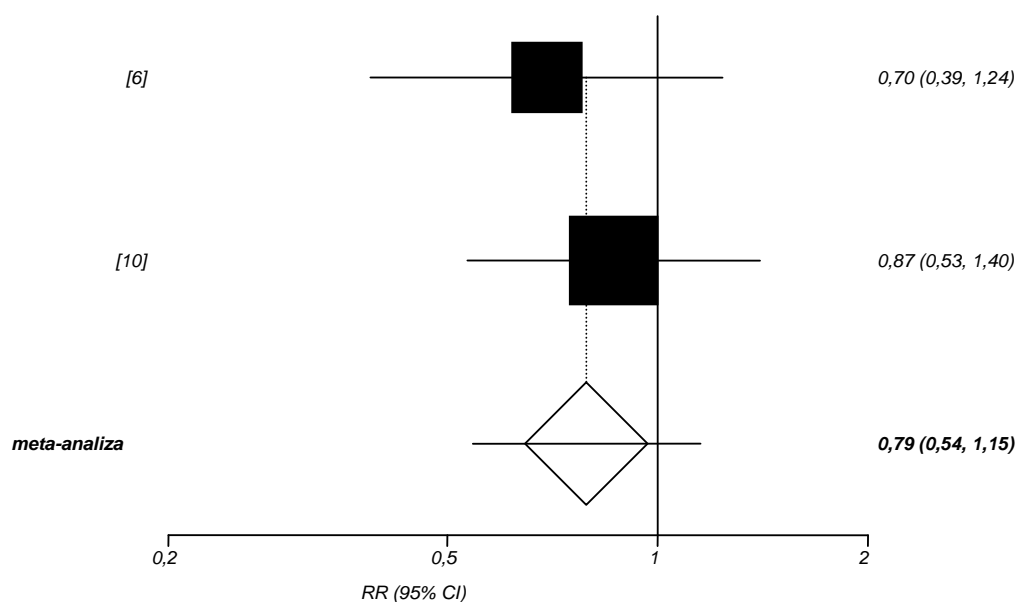
Wykres 13. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

RR – meta-analiza (fixed effects)



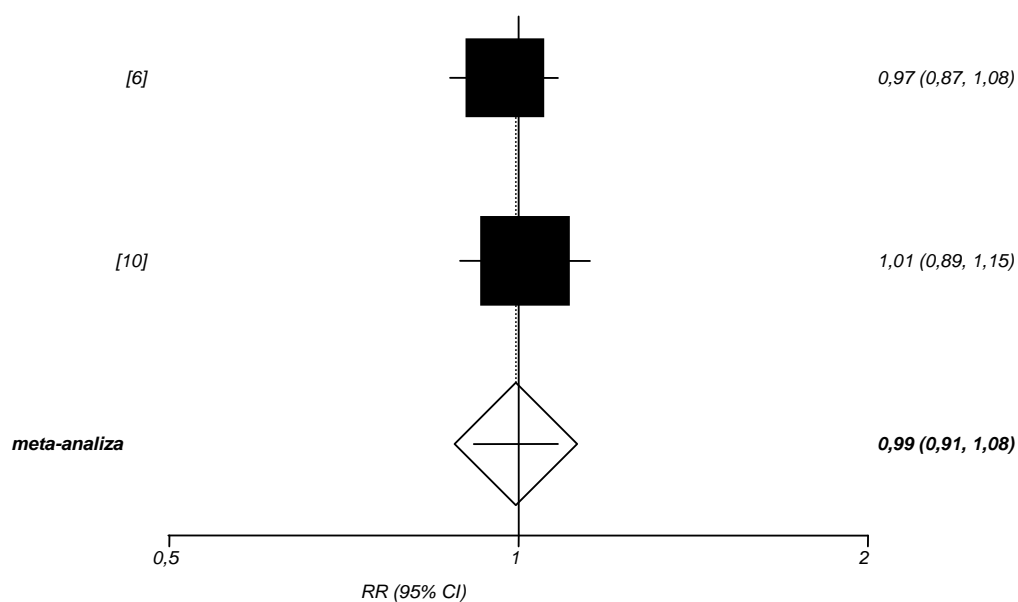
Wykres 14. Ryzyko zgonu; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

RR – meta-analiza (fixed effects)



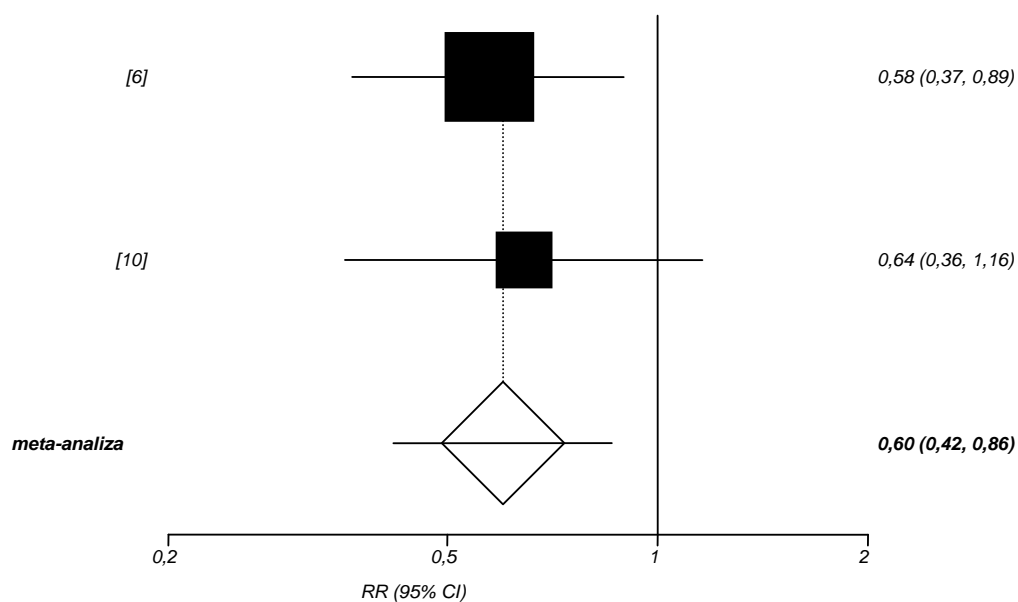
Wykres 15. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

RR – meta-analiza (fixed effects)



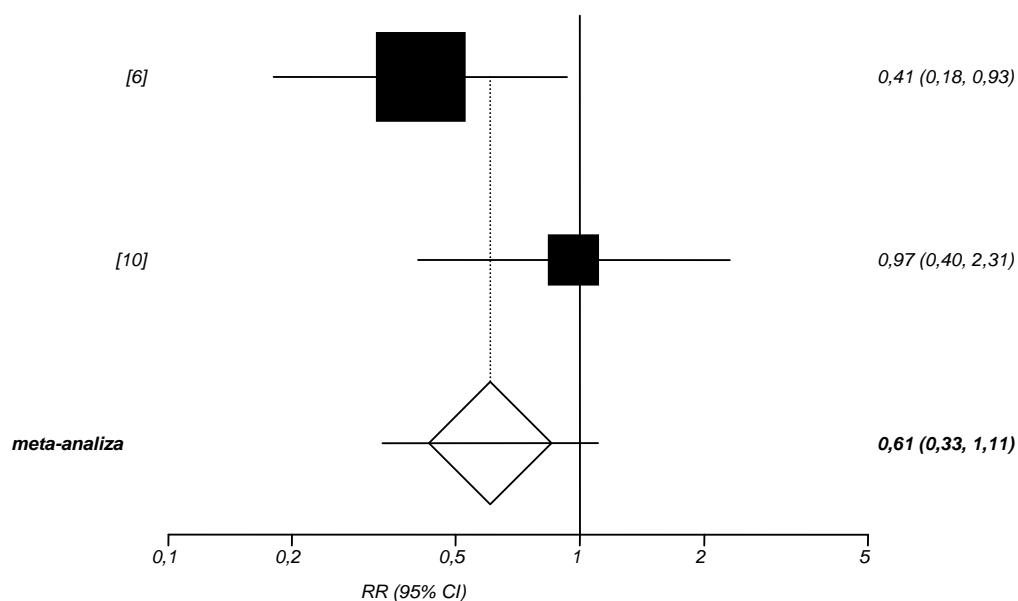
Wykres 16. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

RR – meta-analiza (fixed effects)



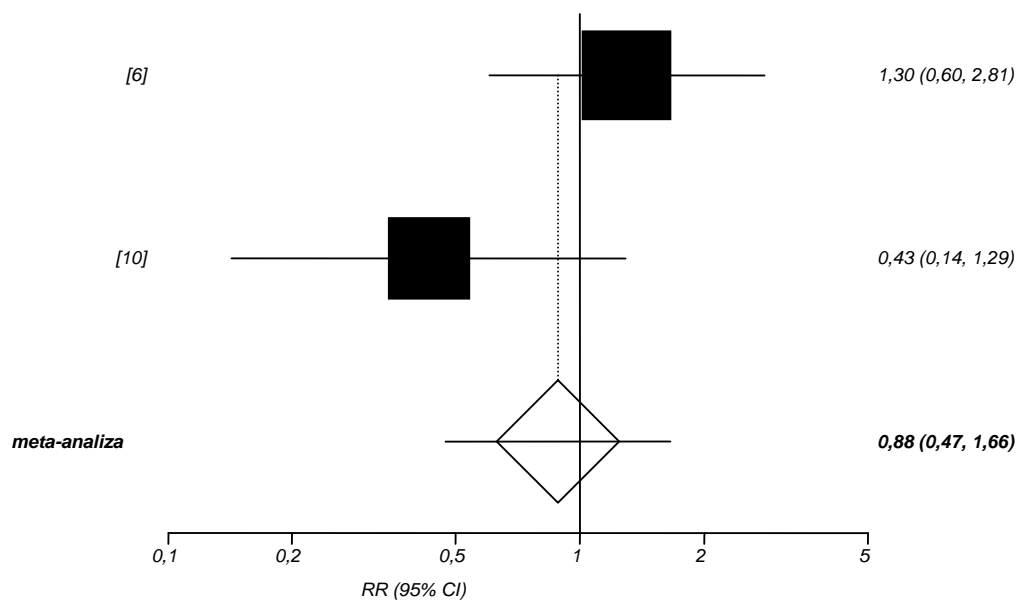
Wykres 17. Ryzyko wystąpienia pobudzenia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

RR – meta-analiza (fixed effects)



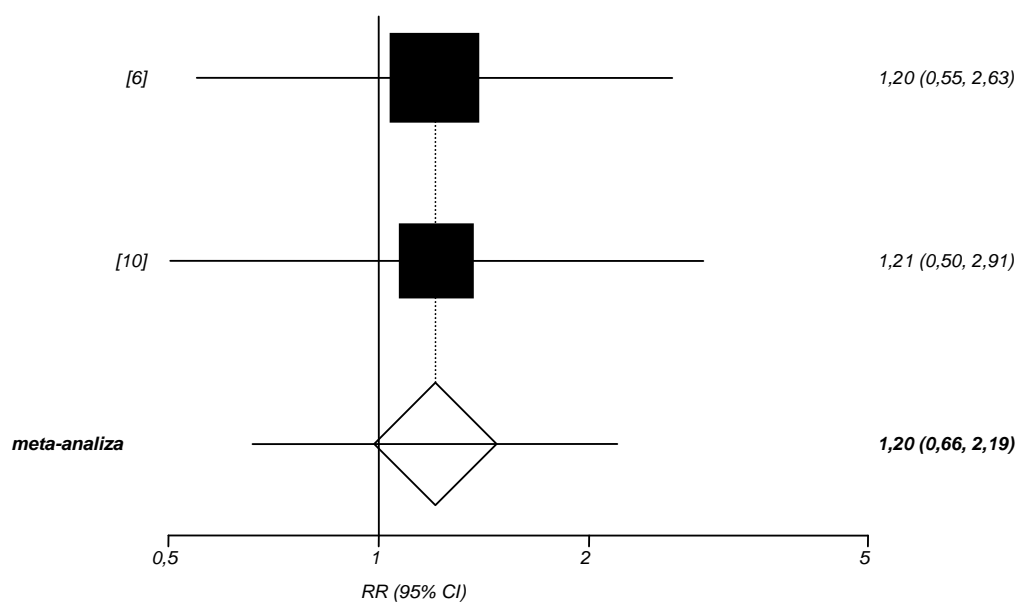
Wykres 18. Ryzyko wystąpienia zakażenia dróg moczowych; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

RR – meta-analiza (fixed effects)



Wykres 19. Ryzyko wystąpienia bezsenności; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

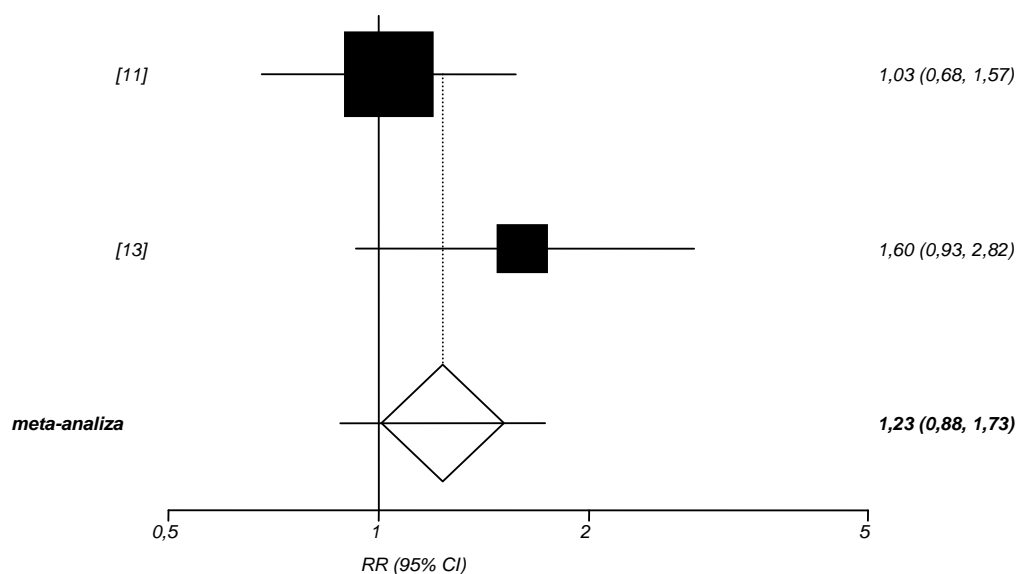
RR – meta-analiza (fixed effects)



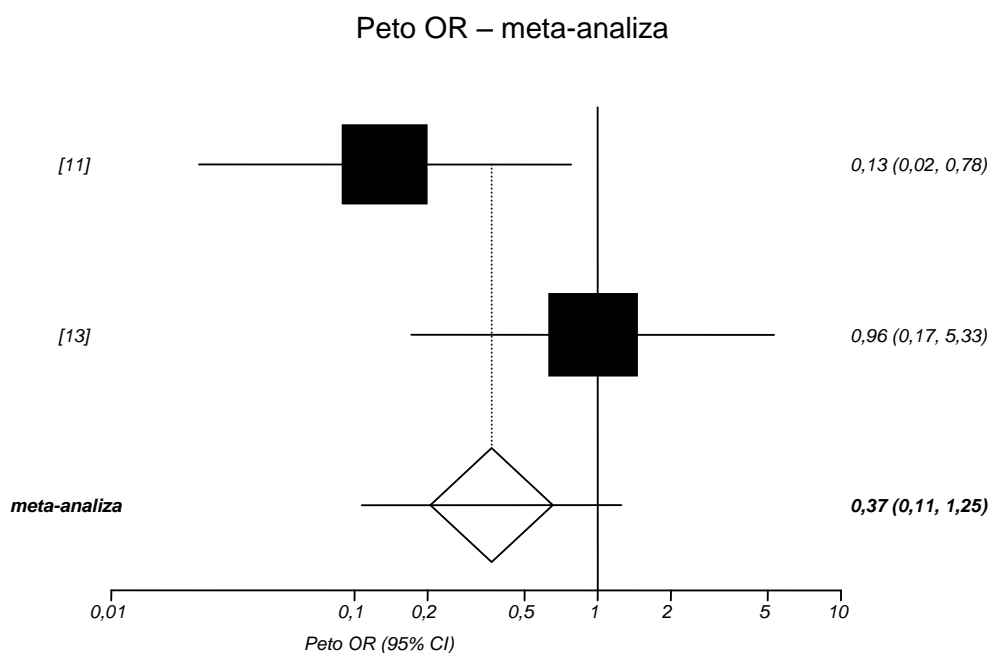
Wykres 20. Ryzyko wystąpienia biegunki; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, okres obserwacji 24-28 tygodni [6], [10].

Skuteczność kliniczna memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

RR – meta-analiza (fixed effects)

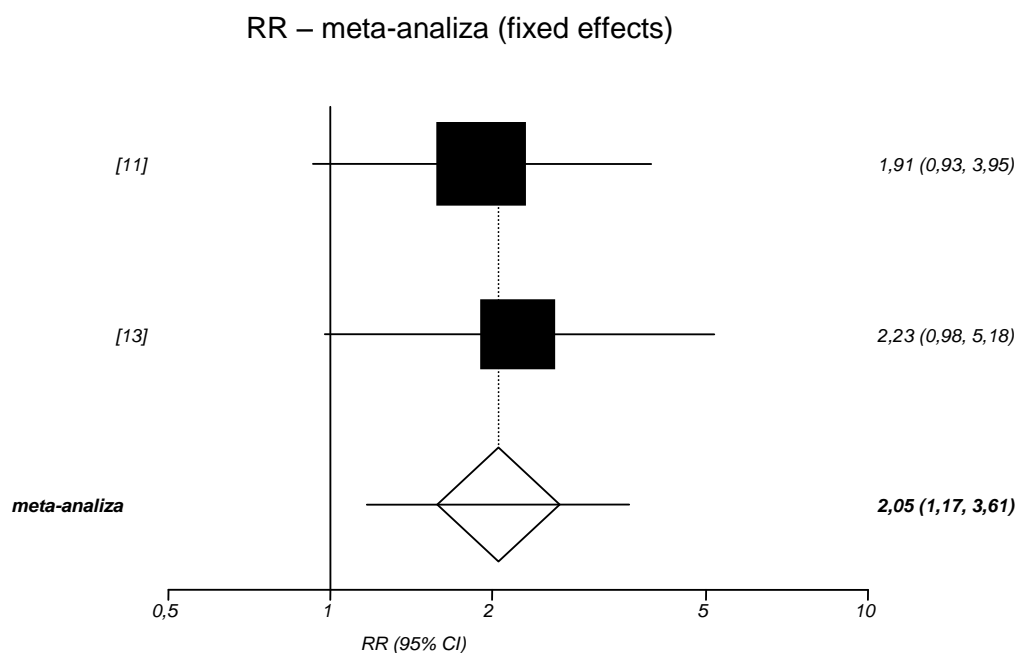


Wykres 21. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].



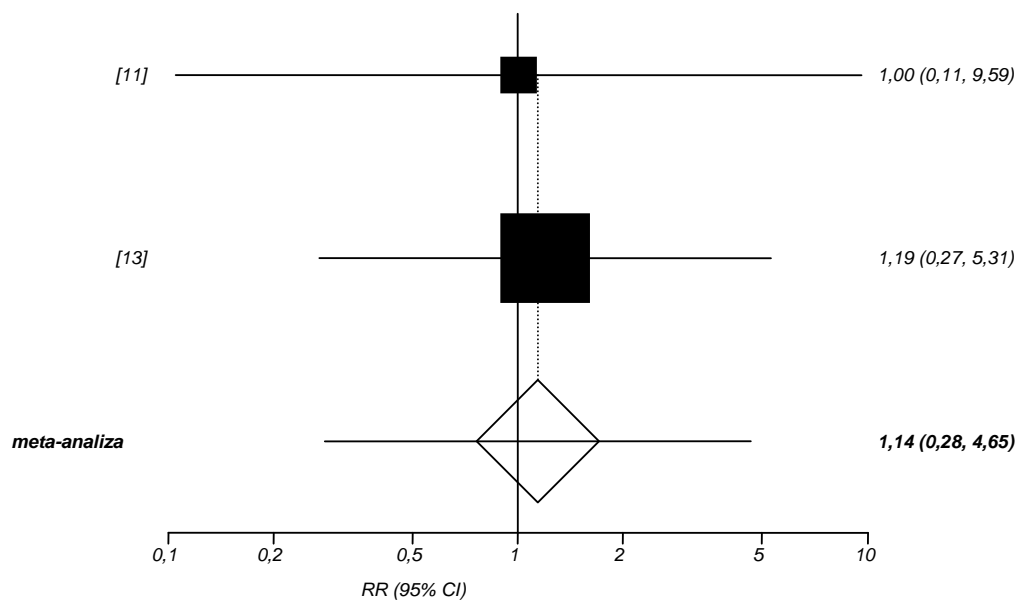
Wykres 22. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

Profil bezpieczeństwa memantyny w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.



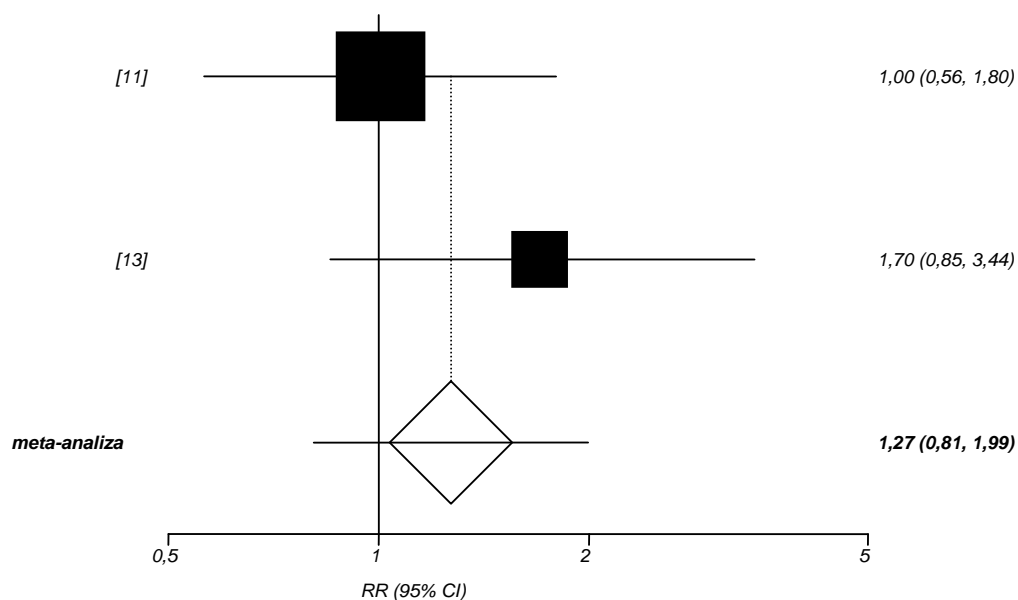
Wykres 23. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

RR – meta-analiza (fixed effects)



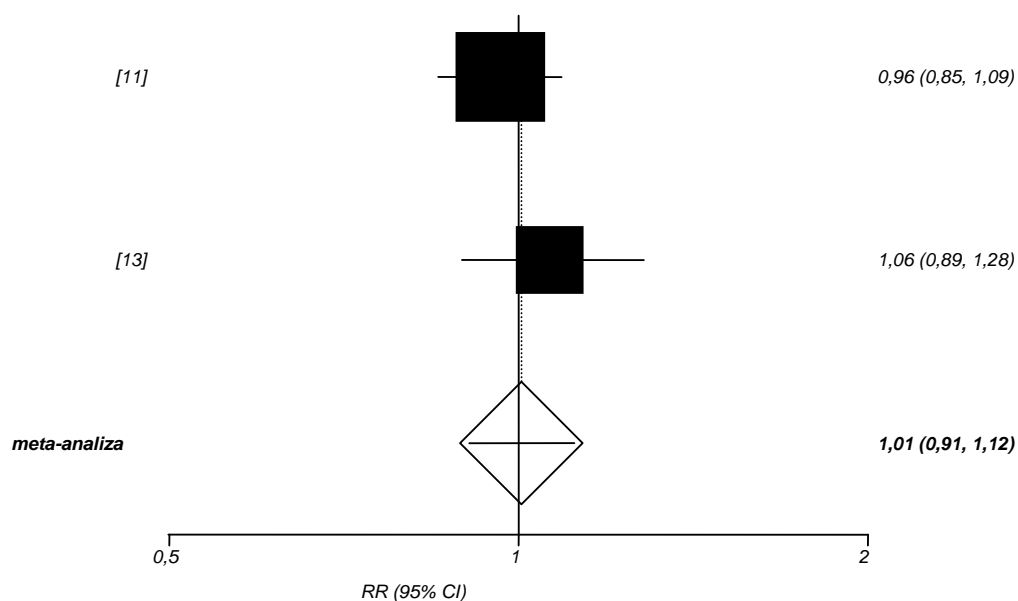
Wykres 24. Ryzyko zgonu; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

RR – meta-analiza (fixed effects)



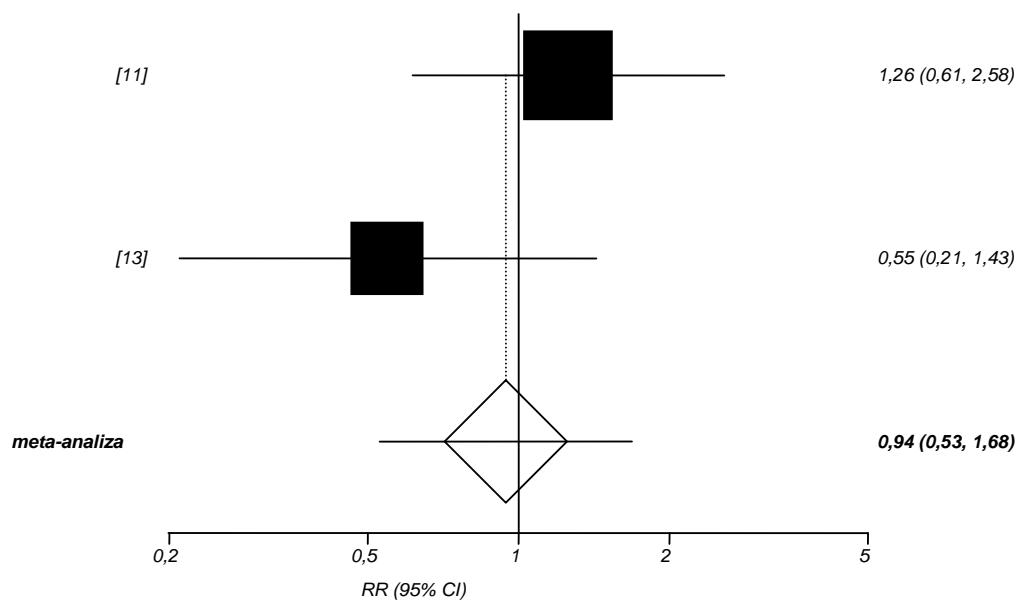
Wykres 25. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

RR – meta-analiza (fixed effects)



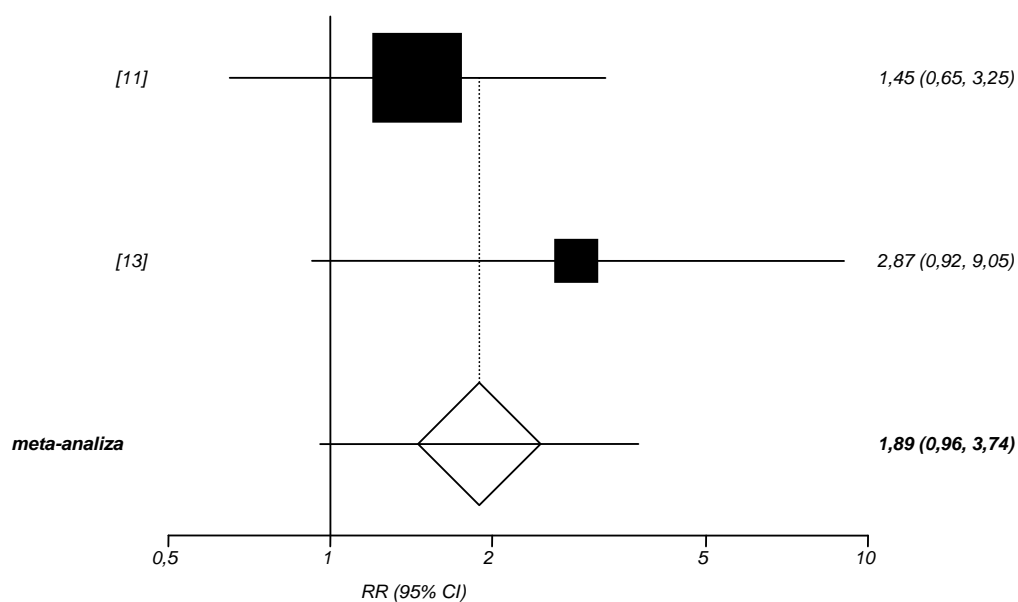
Wykres 26. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

RR – meta-analiza (fixed effects)



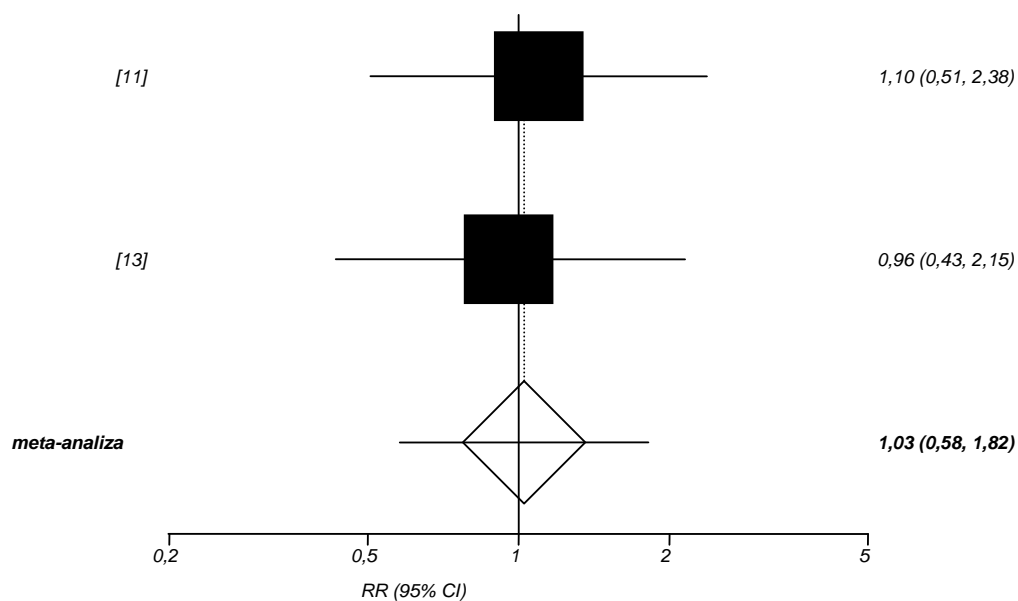
Wykres 27. Ryzyko wystąpienia pobudzenia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

RR – meta-analiza (fixed effects)



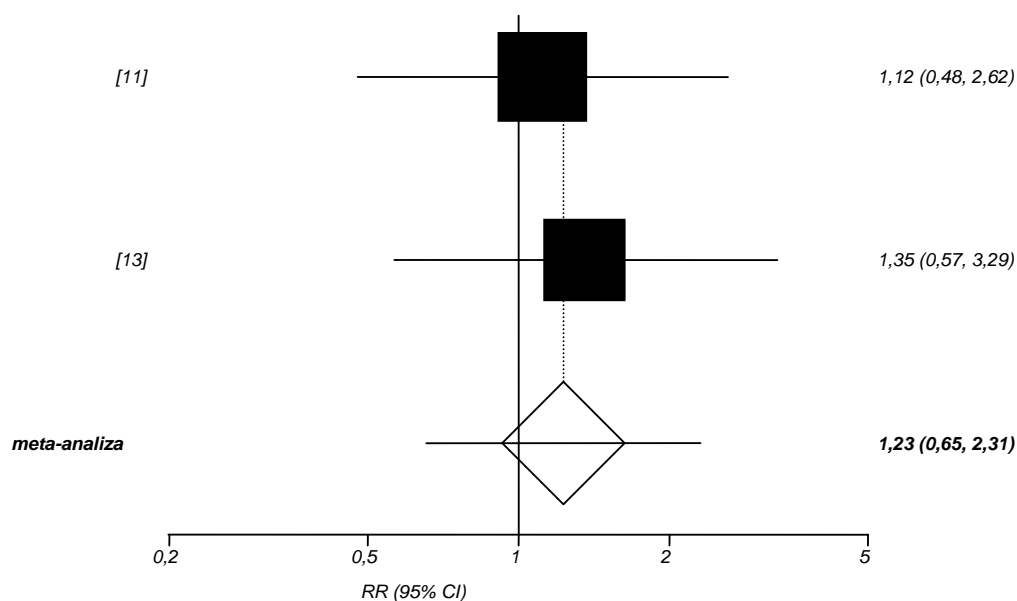
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia bólu głowy; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

RR – meta-analiza (fixed effects)



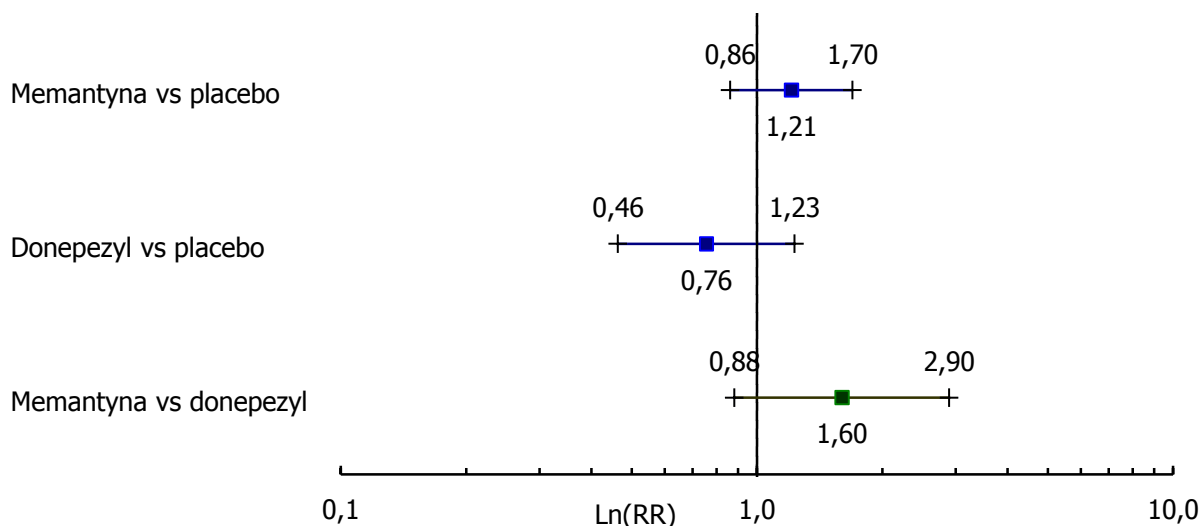
Wykres 29. Ryzyko wystąpienia zranienia; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

RR – meta-analiza (fixed effects)

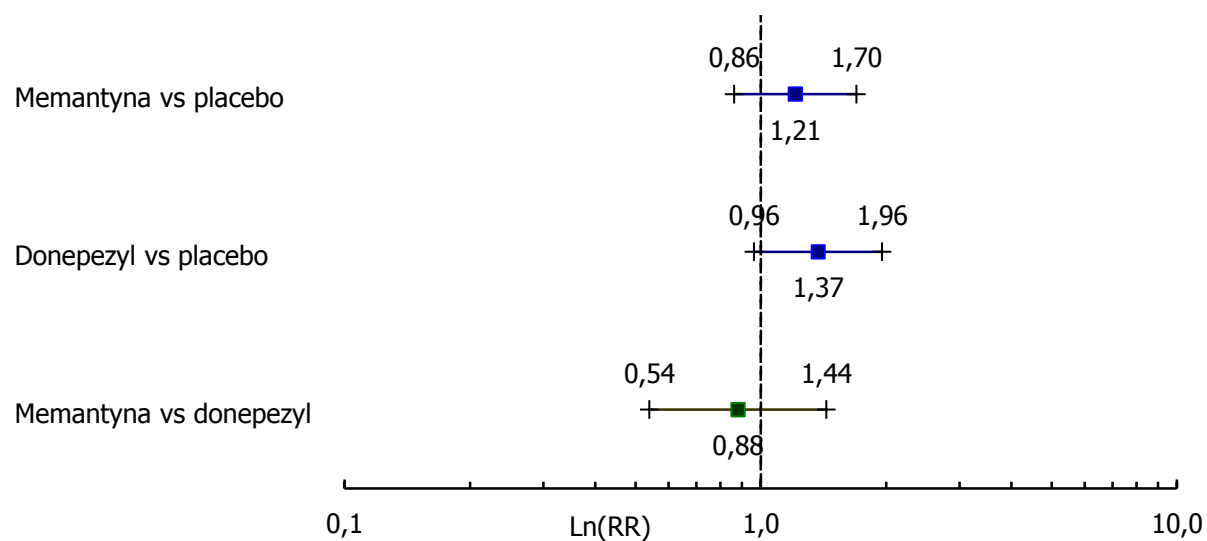


Wykres 30. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy; memantyna vs placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13].

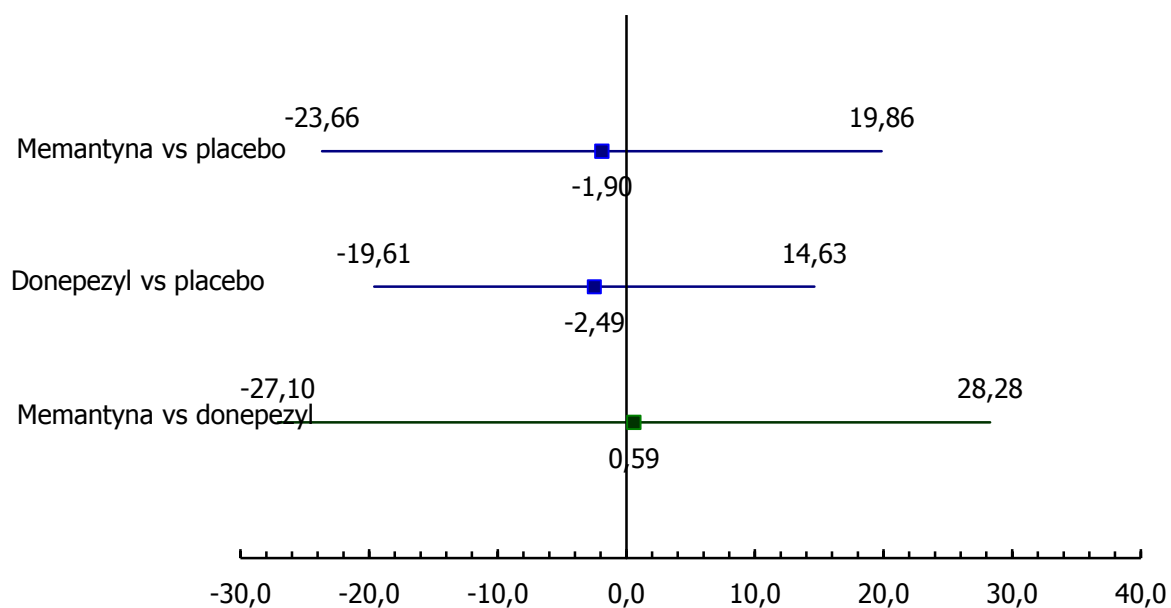
Skuteczność kliniczna memantyny w pośrednim porównaniu do donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.



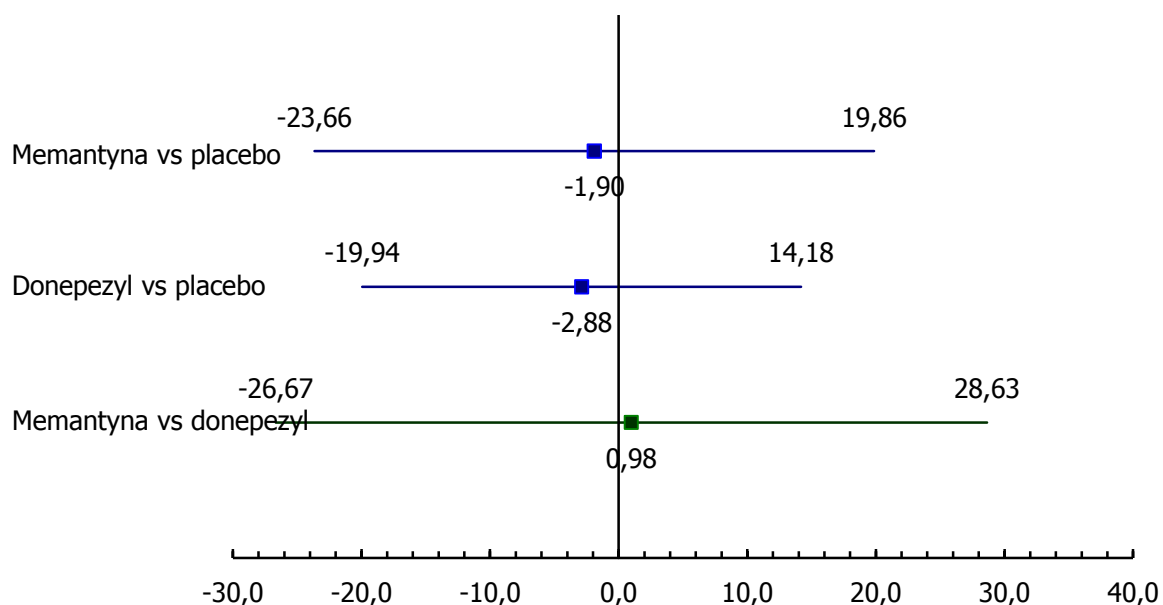
Wykres 31. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



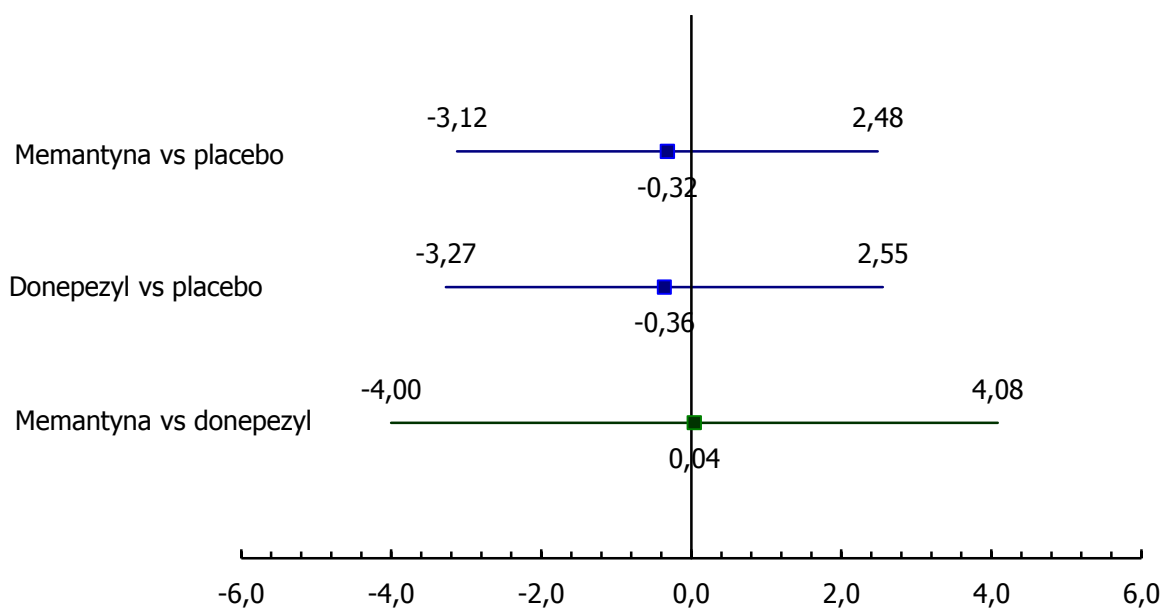
Wykres 32. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantina vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16], [17].



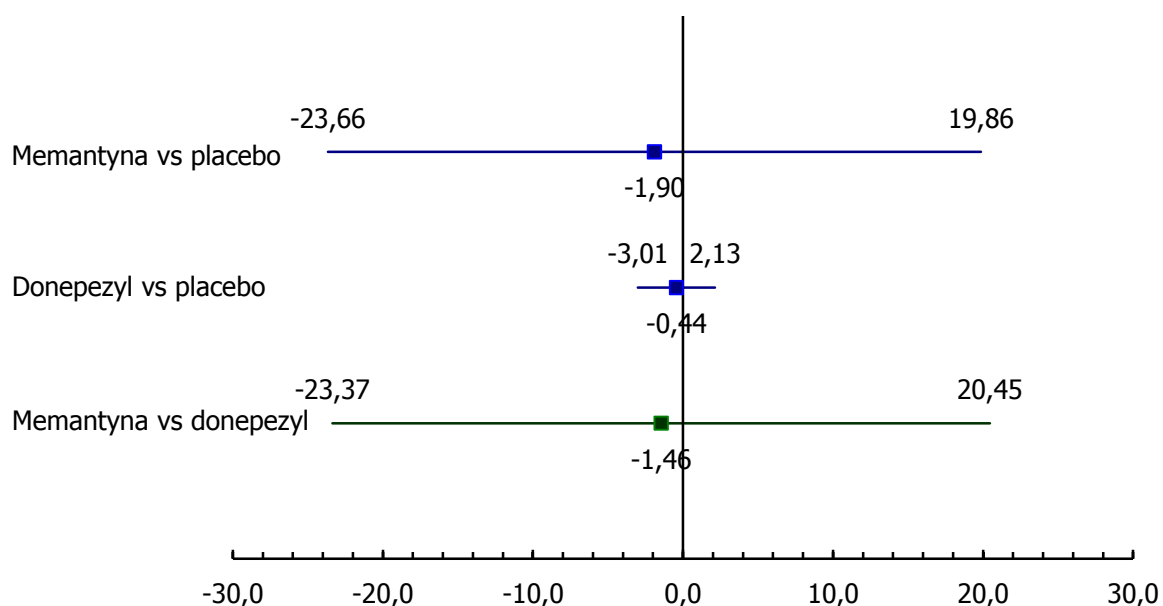
Wykres 33. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADAS-cog (analiza LOCF); memantina vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16]



Wykres 34. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADAS-cog (analiza LOCF); memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16].

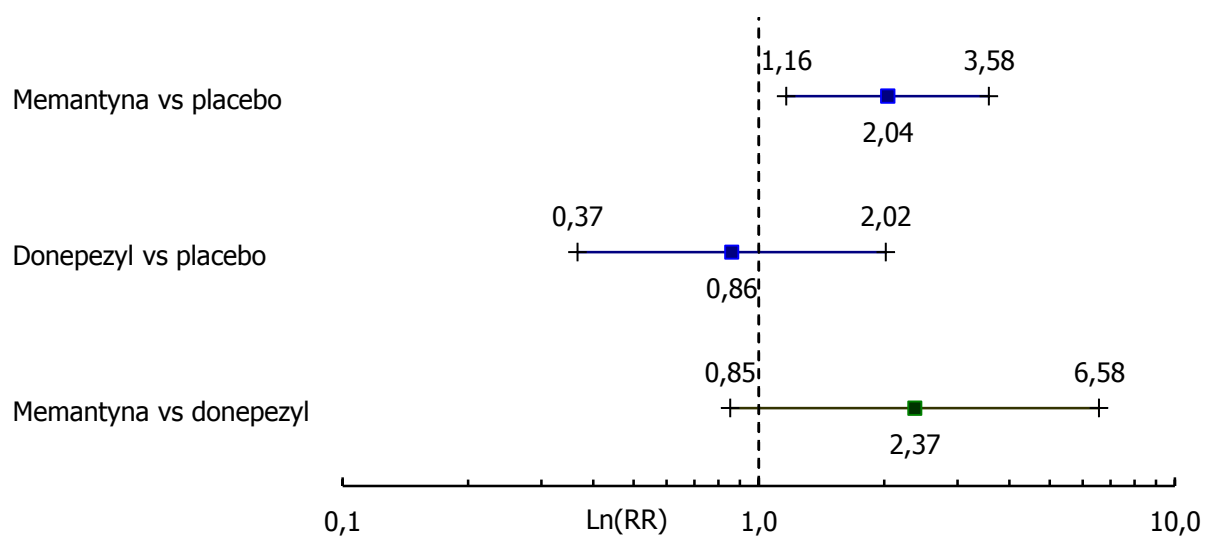


Wykres 35. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza LOCF); memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16].

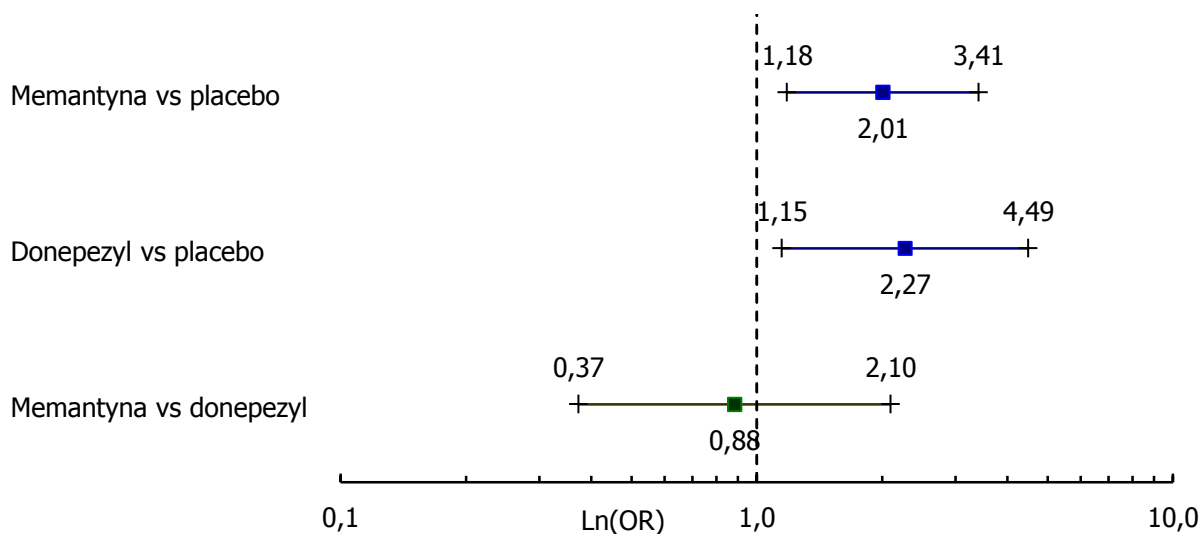


Wykres 36. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza LOCF); memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [16].

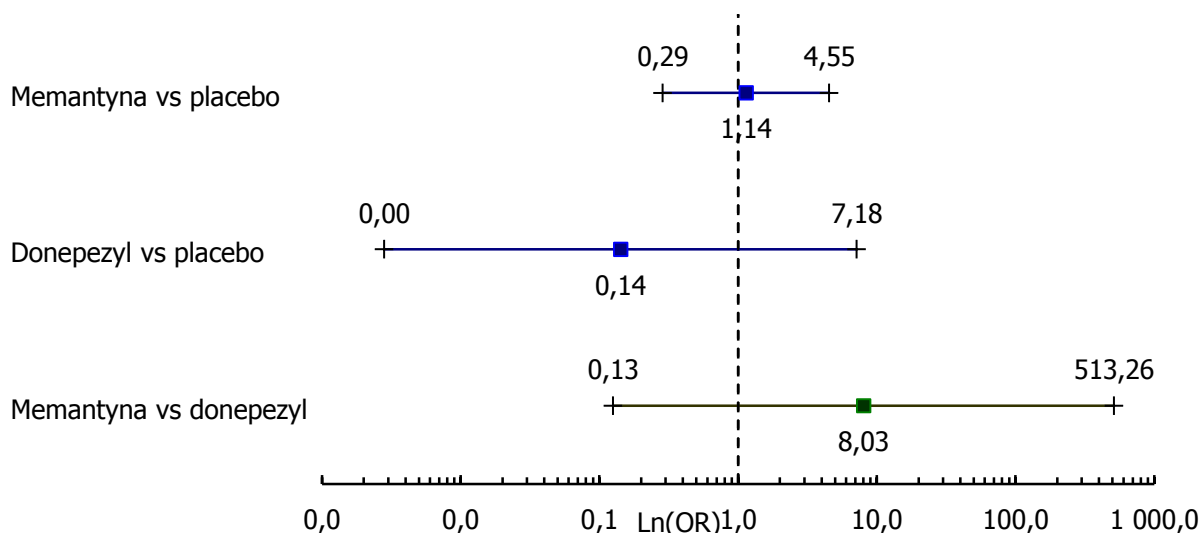
Profil bezpieczeństwa memantyny w pośrednim porównaniu do donepezylu w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.



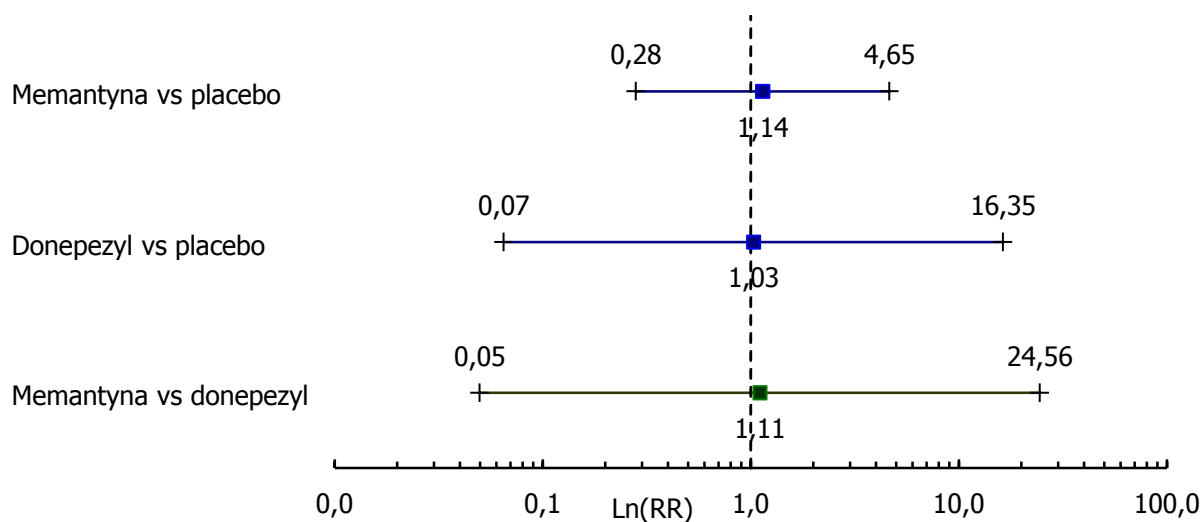
Wykres 37. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



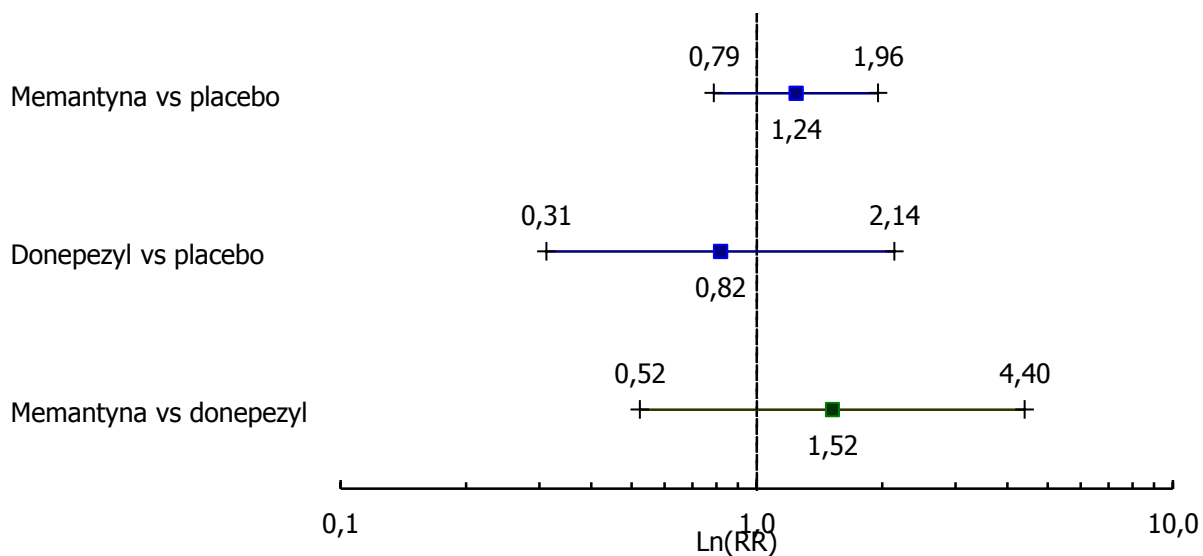
Wykres 38. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16], [17].



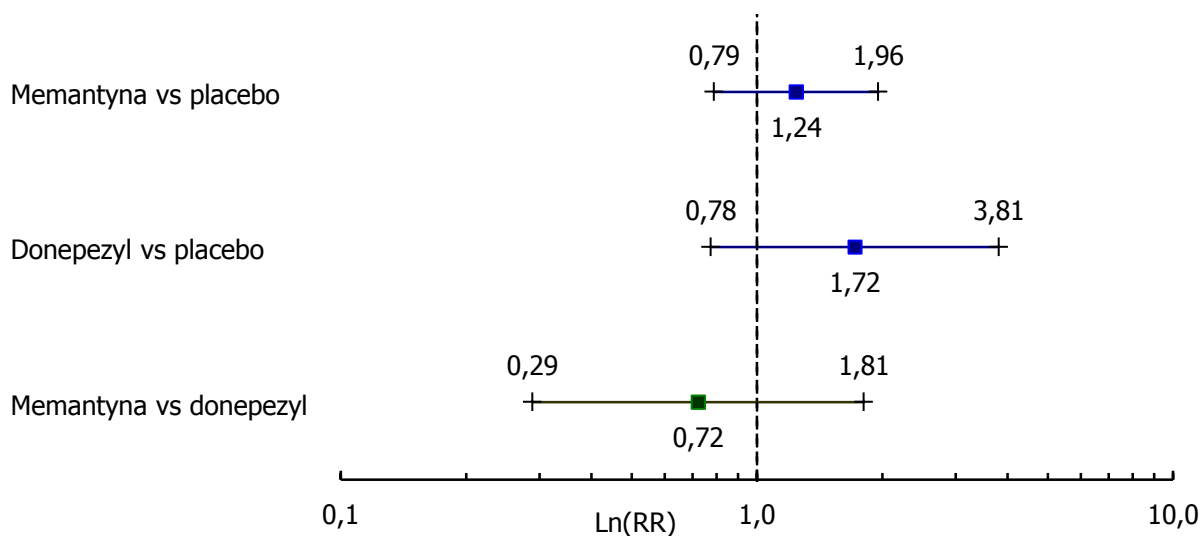
Wykres 39. Ryzyko zgonu; memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



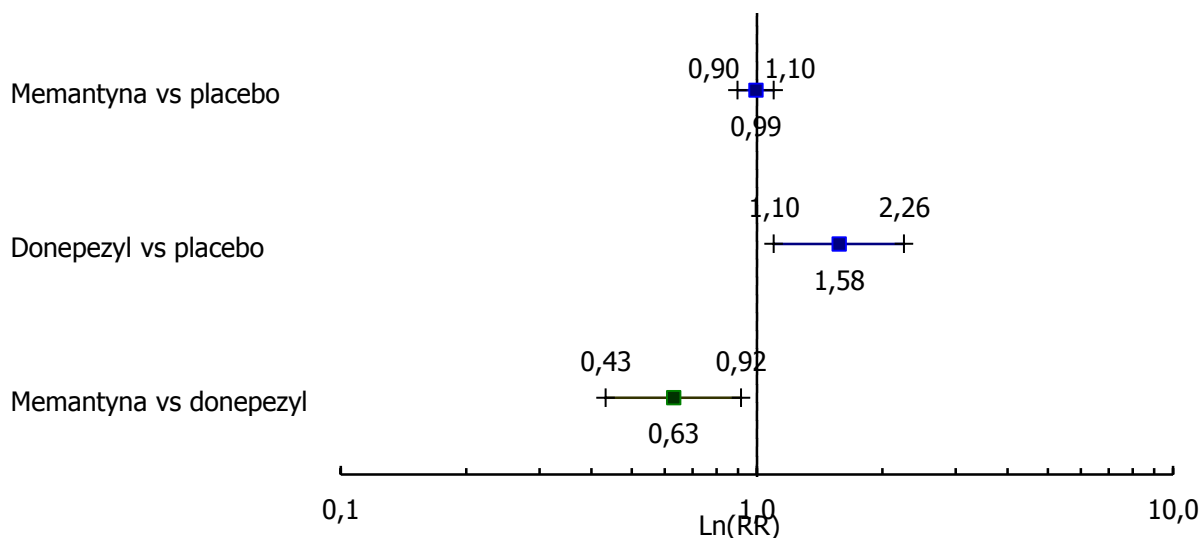
Wykres 40. Ryzyko zgonu; memantina vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



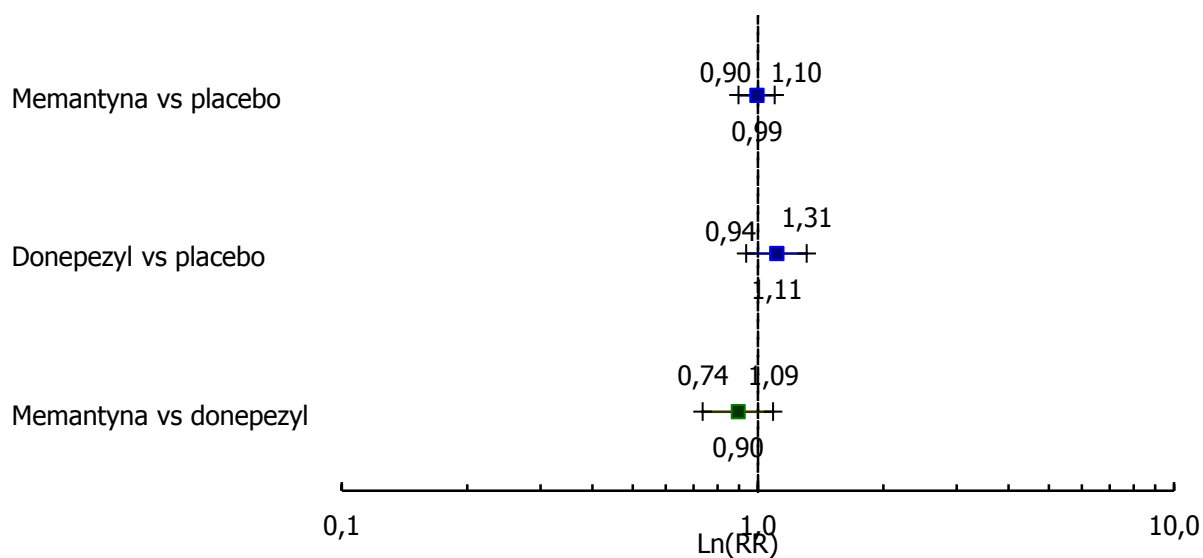
Wykres 41. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); memantina vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



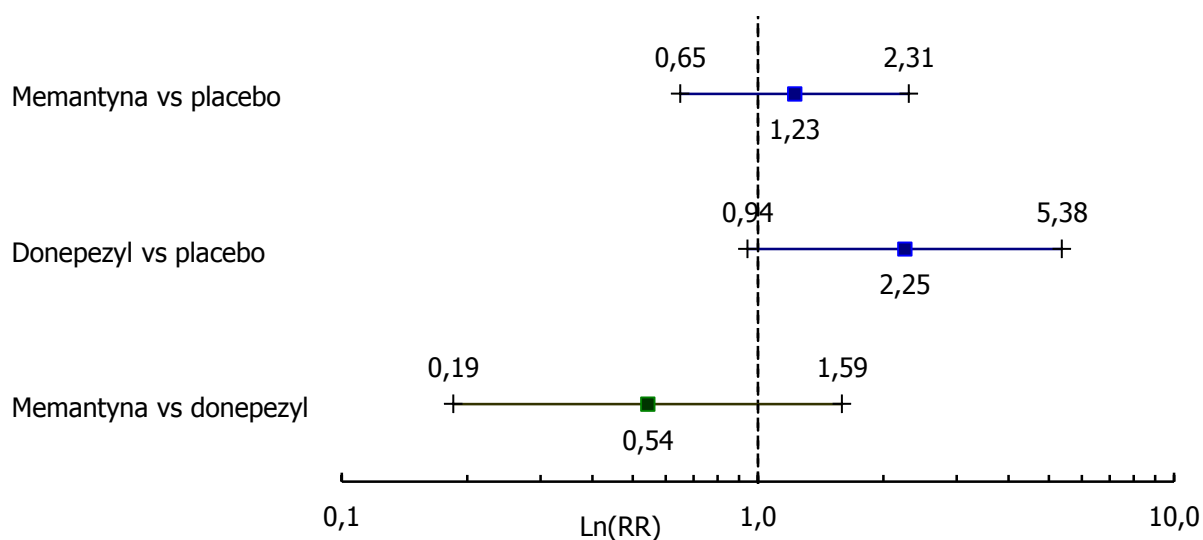
Wykres 42. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); memantina vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



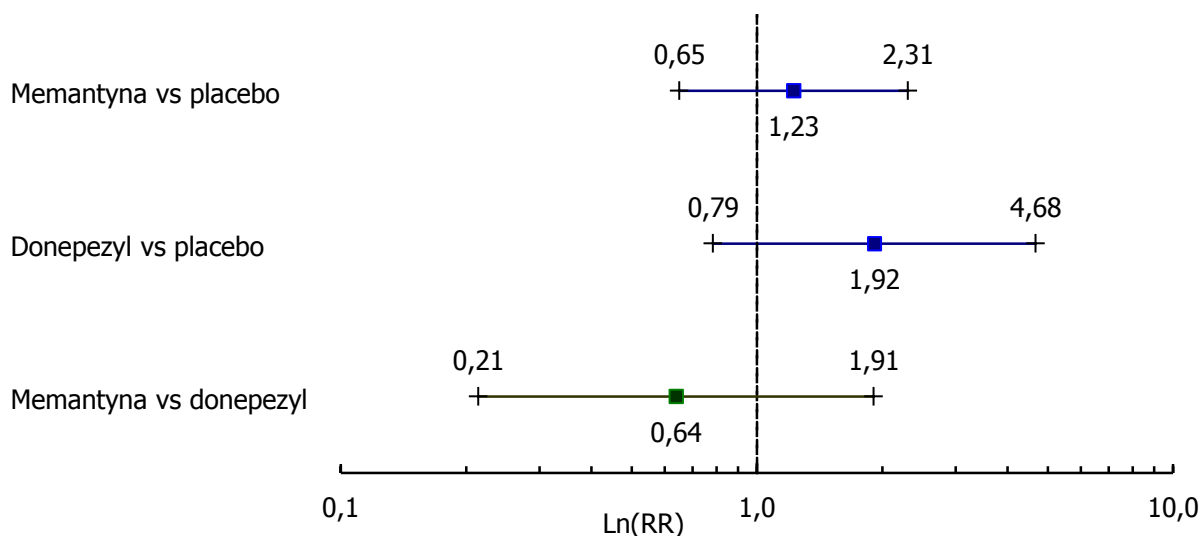
Wykres 43. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); memantina vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [18].



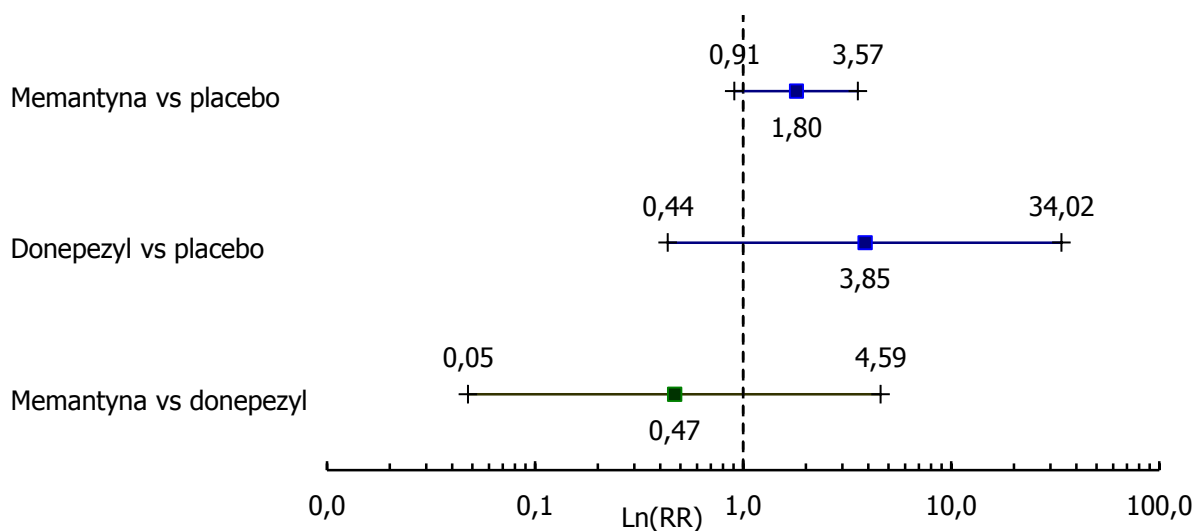
Wykres 44. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [17].



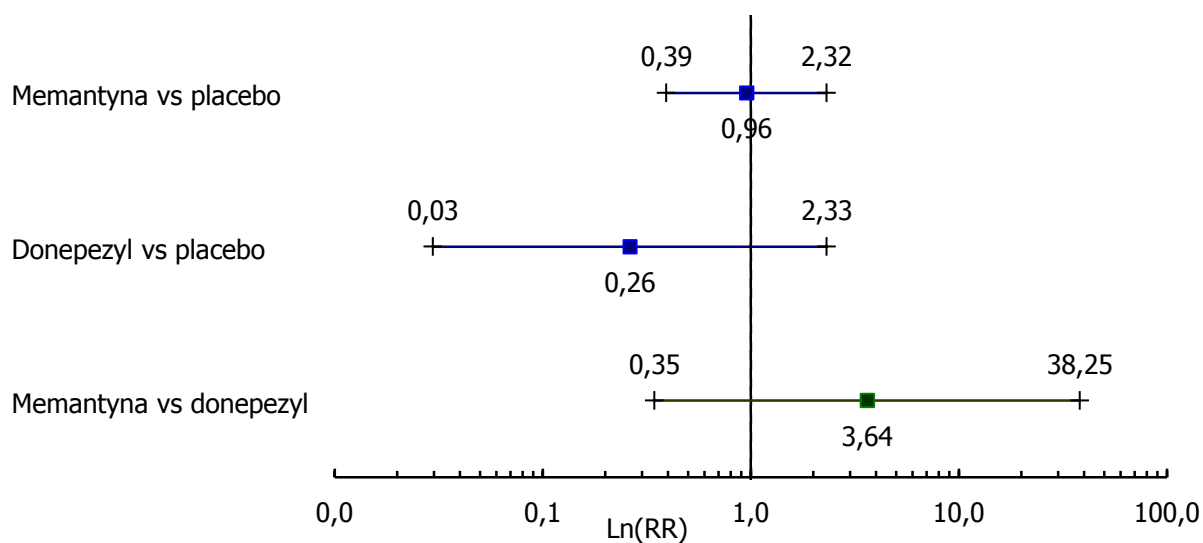
Wykres 45. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy; memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



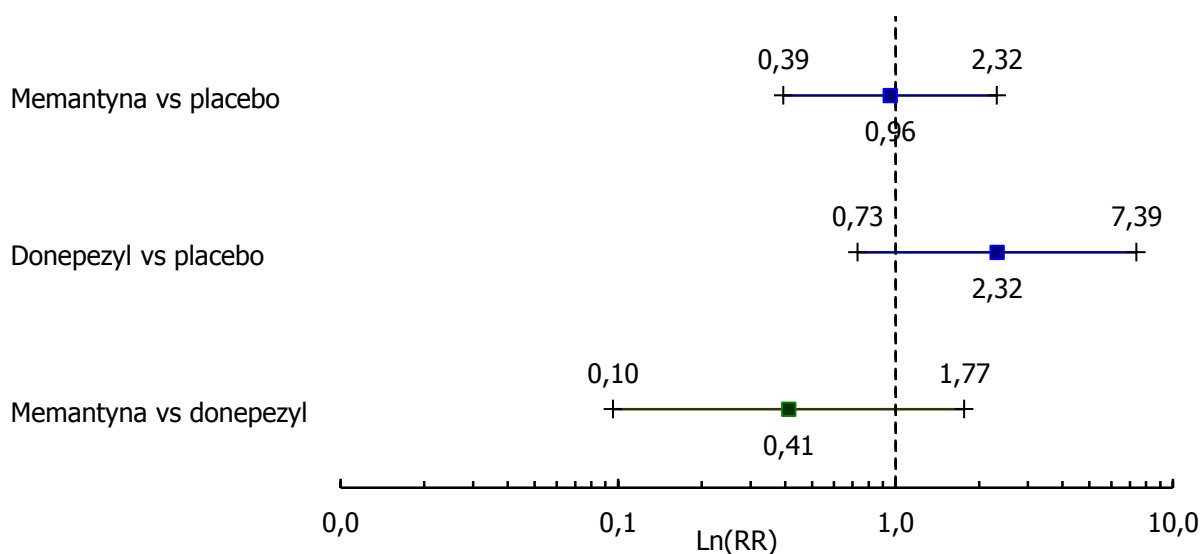
Wykres 46. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy; memantyna vs donepezyl (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].



Wykres 47. Ryzyko wystąpienia bólu głowy; memantyna vs donepezyl (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [18].

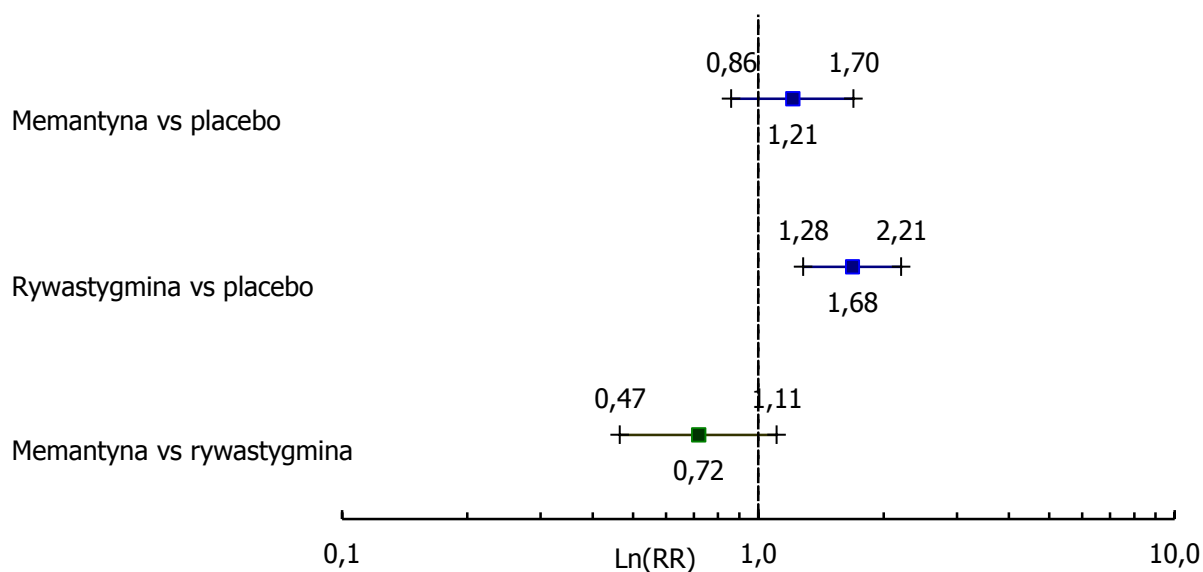


Wykres 48. Ryzyko wystąpienia nieżytu nosa; memantina vs donepezy (5 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].

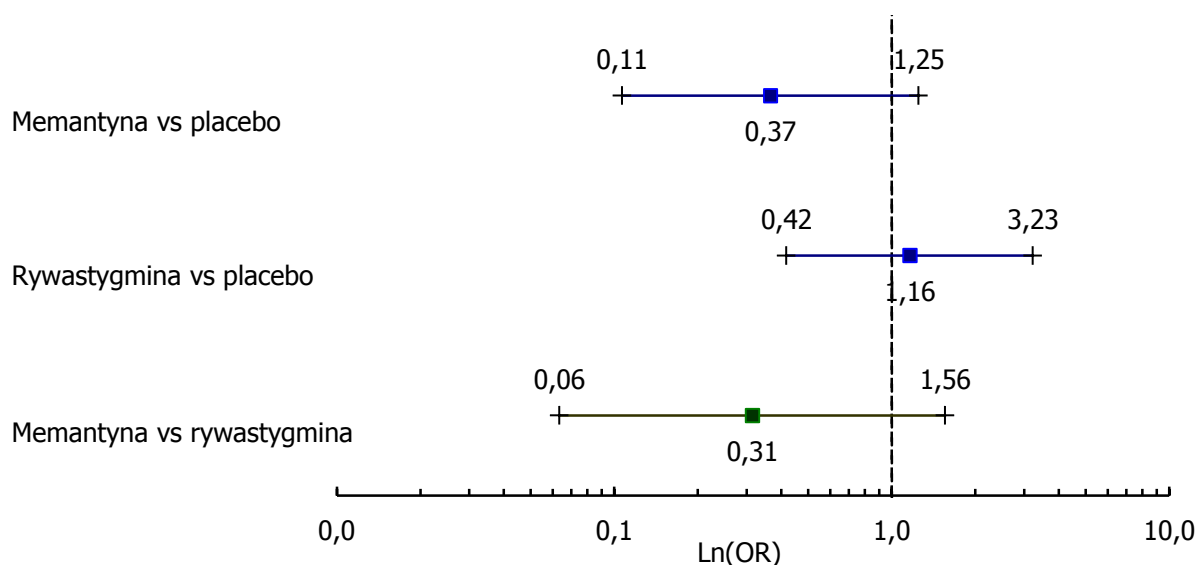


Wykres 49. Ryzyko wystąpienia nieżytu nosa; memantina vs donepezy (10 mg/dobę) - (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11], [13] vs [16].

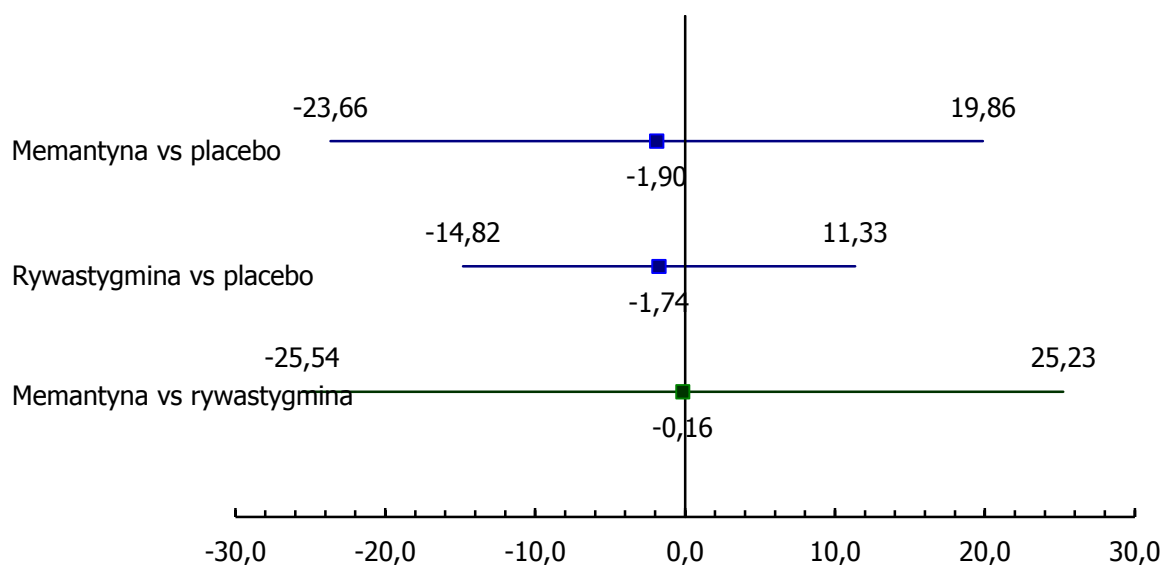
Skuteczność kliniczna memantyny w pośrednim porównaniu do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.



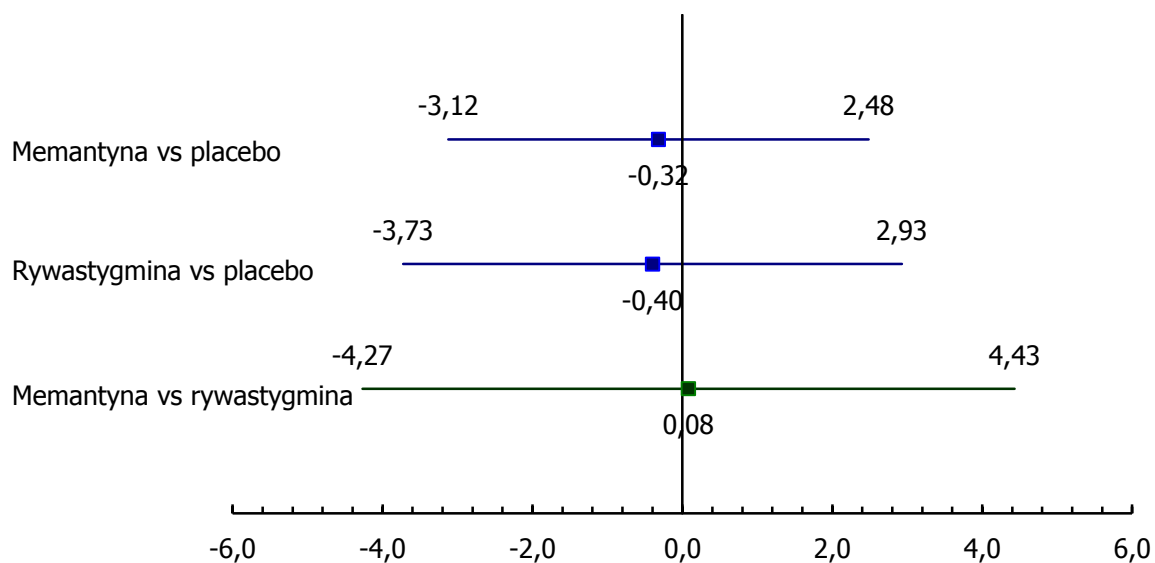
Wykres 50. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); memantyna vs riwastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].



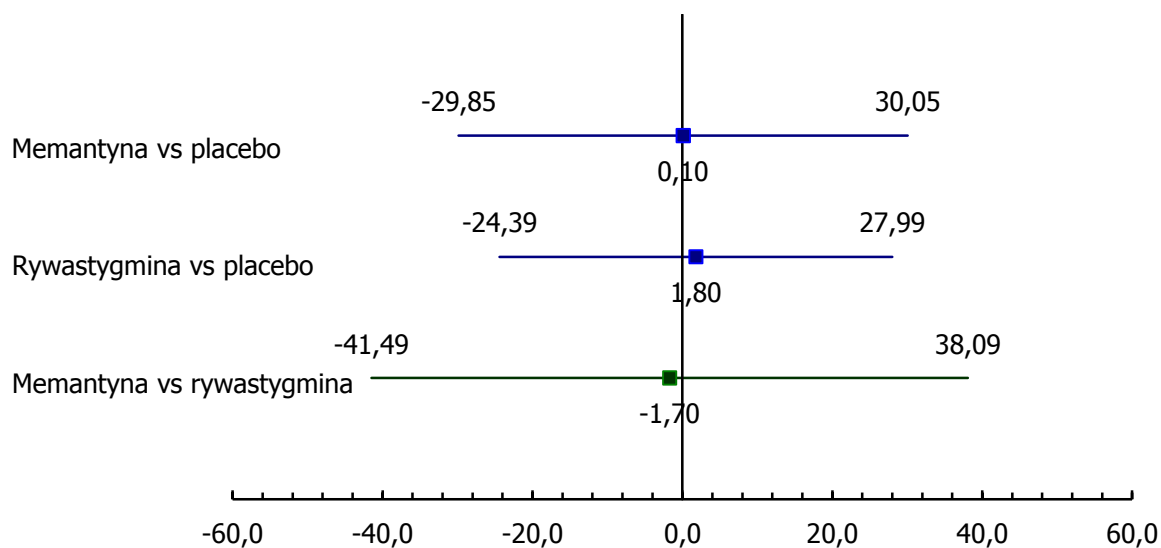
Wykres 51. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; memantyna vs riwastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].



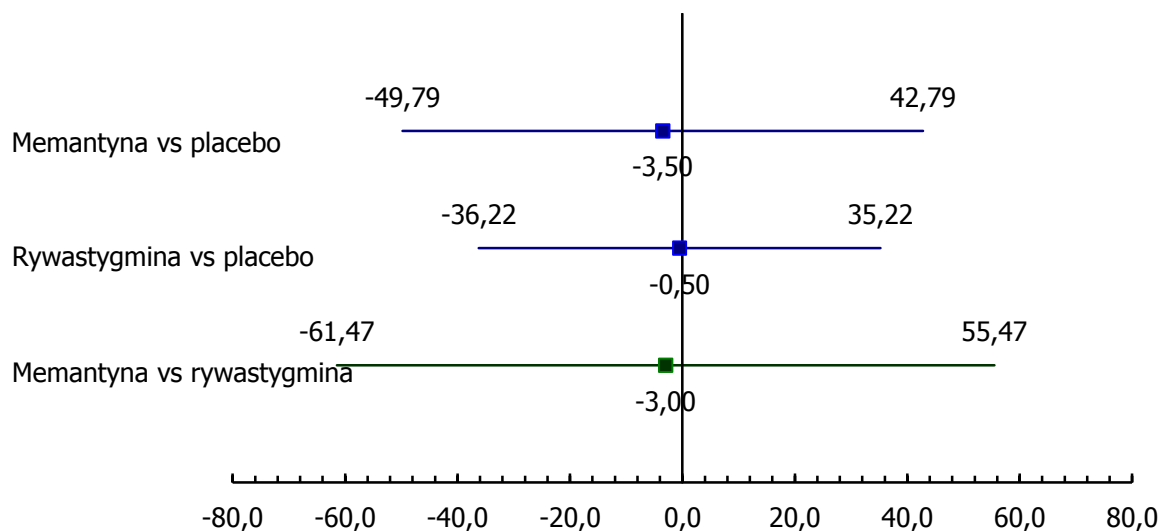
Wykres 52. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADAS-cog (analiza LOCF); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11] vs [56], [57].



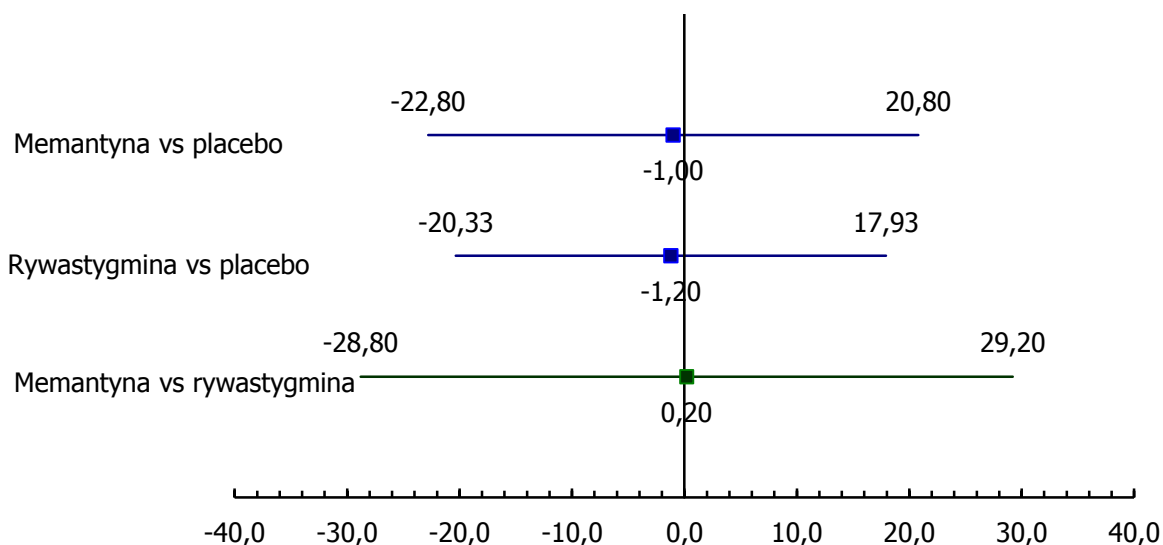
Wykres 53. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza LOCF); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11] vs [57].



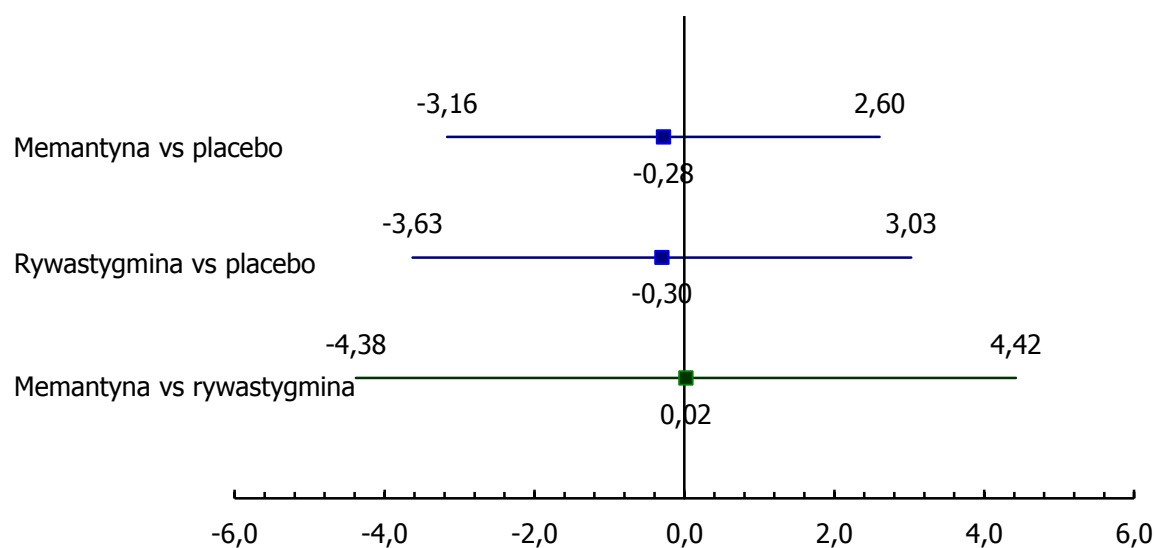
Wykres 54. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADCS-ADL₂₃ (analiza LOCF); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [56].



Wykres 55. Średnia ważona różnica zmiany w skali NPI (analiza LOCF); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24 tygodnie [11] vs [56].

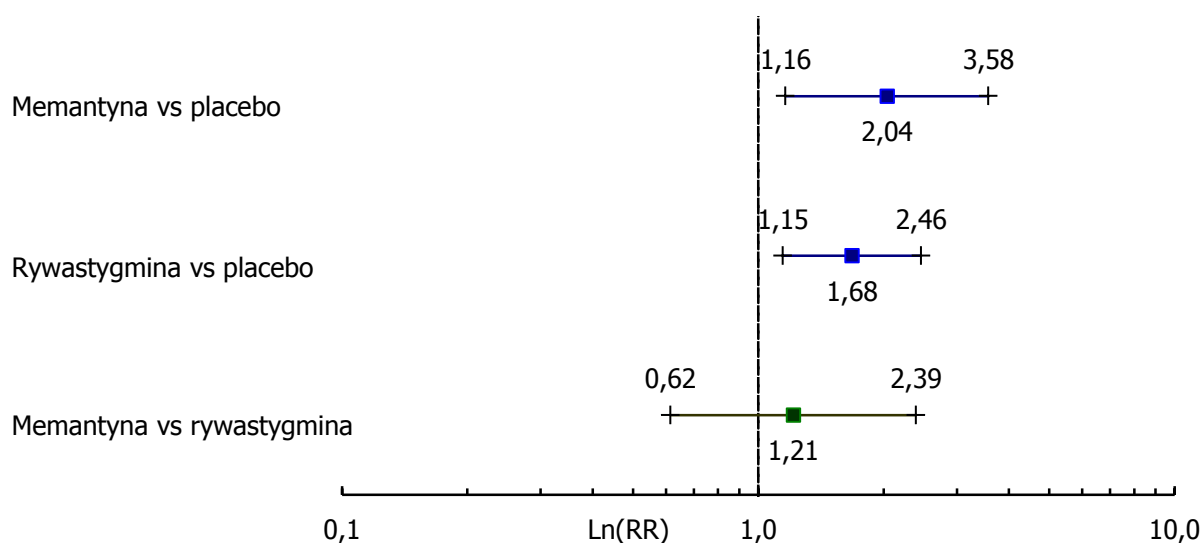


Wykres 56. Średnia ważona różnica zmiany w skali ADAS-cog (analiza OC); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11] vs [57].

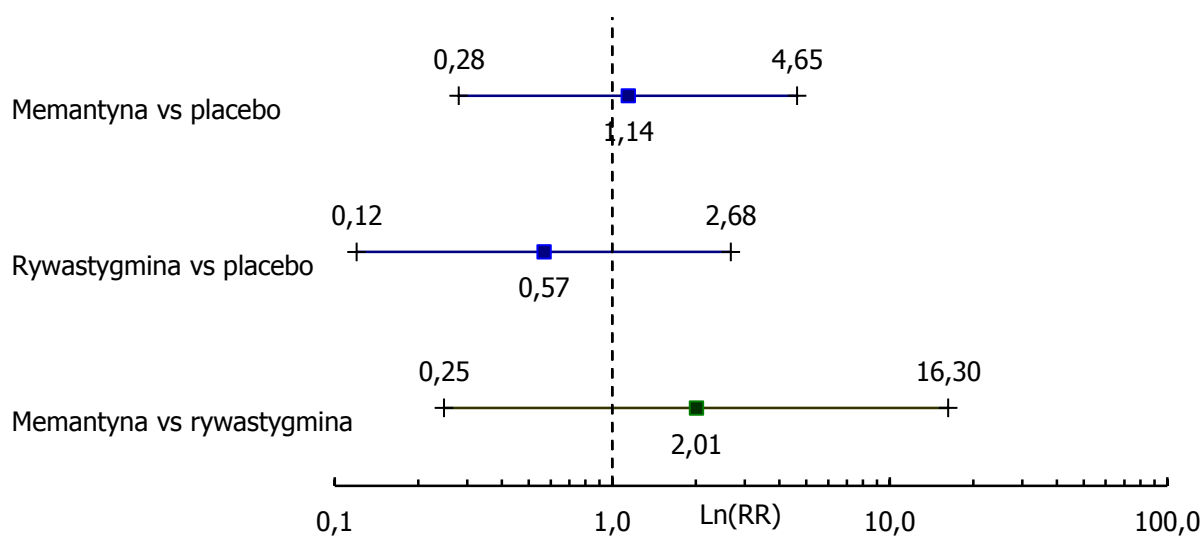


Wykres 57. Średnia ważona różnica zmiany w skali CIBIC-Plus (analiza OC); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11] vs [57].

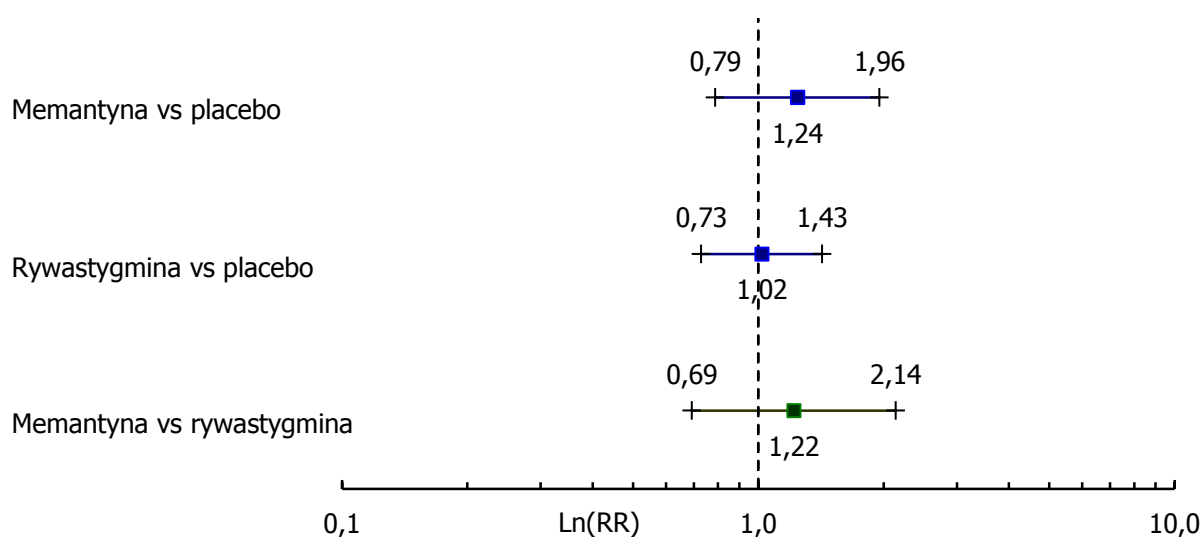
Profil bezpieczeństwa memantyny w pośrednim porównaniu do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.



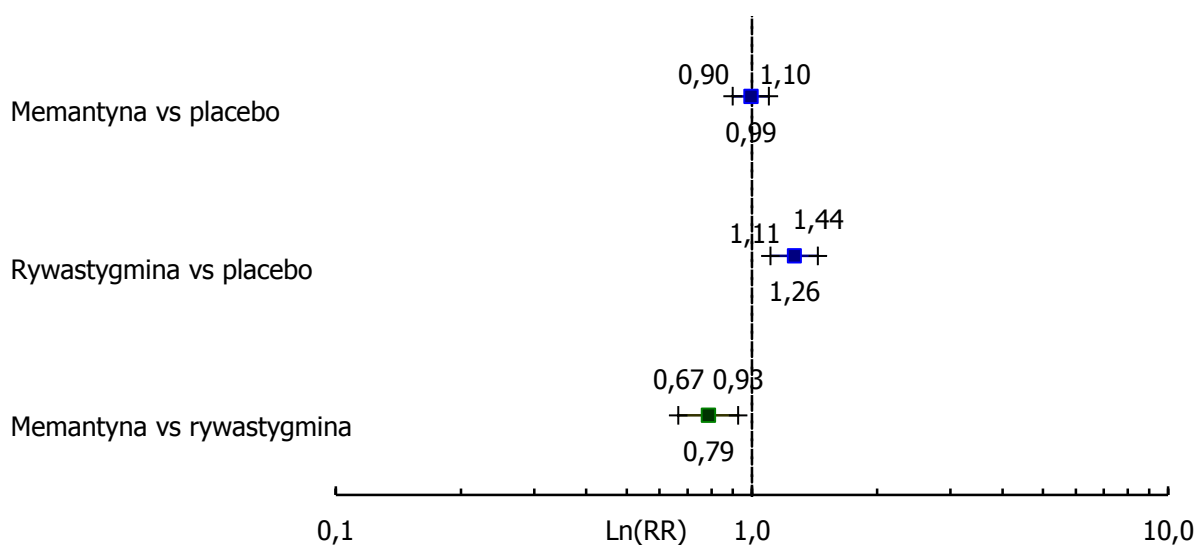
Wykres 58. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].



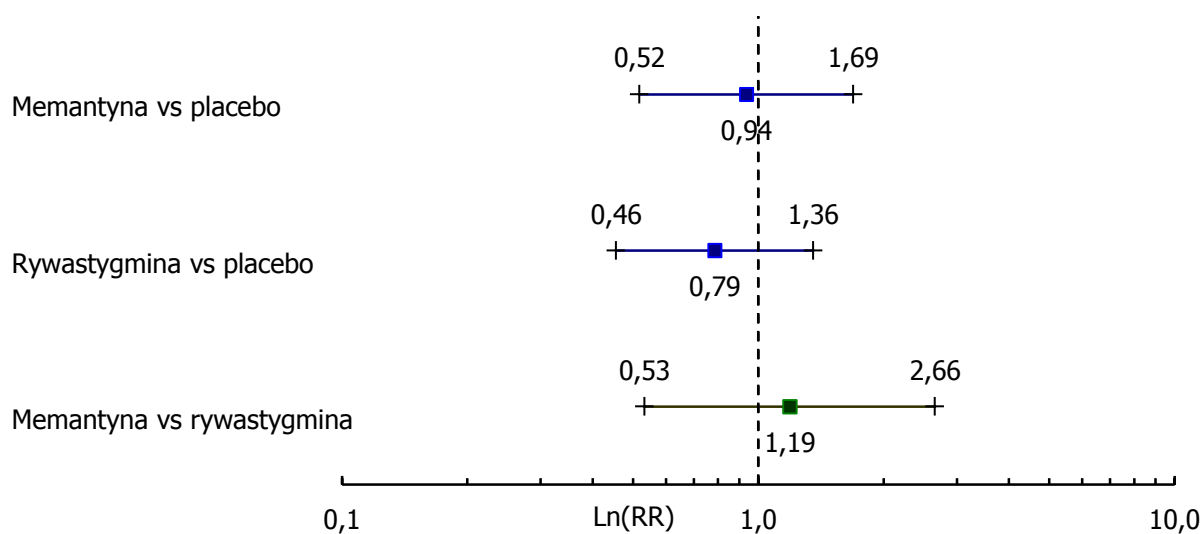
Wykres 59. Ryzyko zgonu; memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].



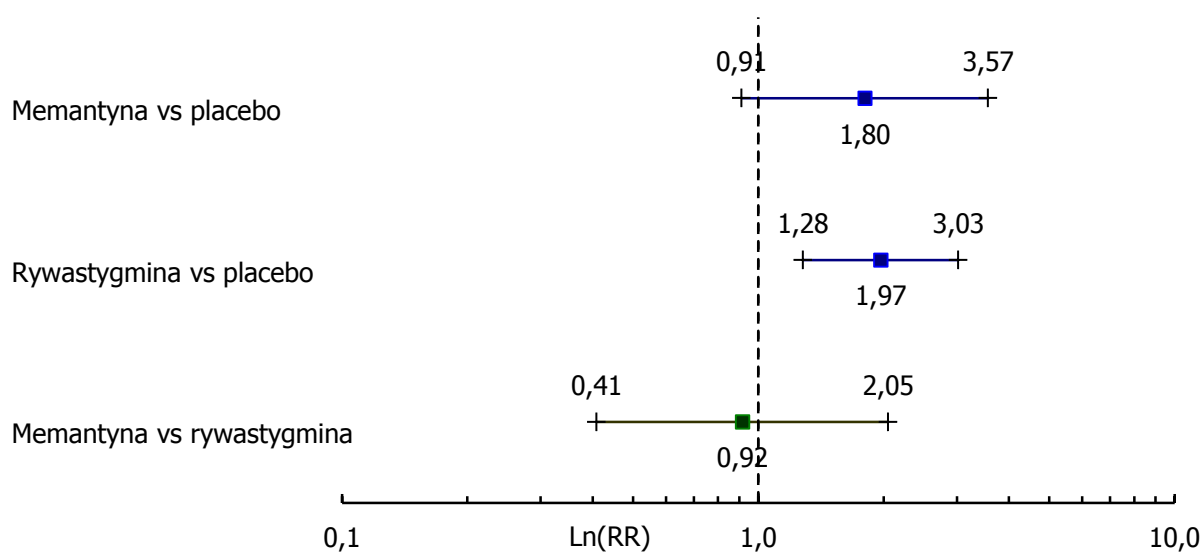
Wykres 60. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].



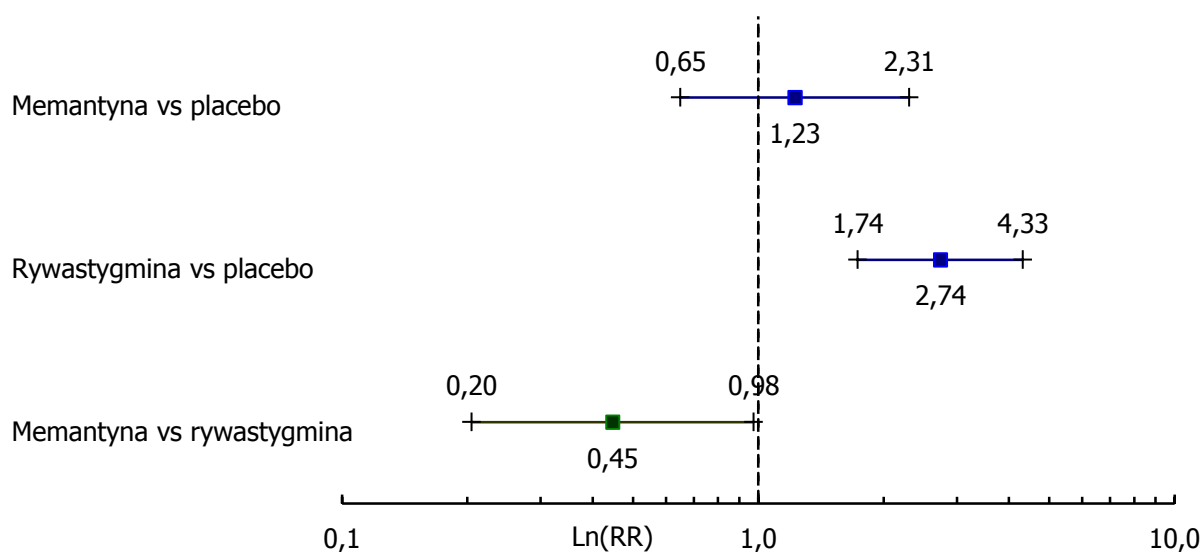
Wykres 61. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].



Wykres 62. Ryzyko wystąpienia pobudzenia; memantina vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [57].



Wykres 63. Ryzyko wystąpienia bólu głowy; memantina vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].



Wykres 64. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy; memantyna vs rywastygmina (poprzez wspólny komparator – placebo) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, okres obserwacji 24-26 tygodni [11], [13] vs [56], [57].

14.13. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 121. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowodorek memantyny) w porównaniu do placebo lub donepezylu (chlorowodorku donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Badanie [1]-[5]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, brak jakiego typu, można założyć, że <i>superiority</i> względem placebo	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: najpierw zastosowano randomizację prostą, następnie stosowano metodę minimalizacji, utracono ponad 20% pacjentów w trakcie badania. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Memantyna vs placebo	
Skala SMMSE [główny punkt końcowy badania]	MD=1,7 [0,8; 2,5], p<0,05 [^]
Skala BADLS [główny punkt końcowy badania]	MD=-2,6 [-4,3; -0,8], p<0,05 [^]
Skala NPI	MD=-2,9 [-7,8; 1,9], p>0,05 [^]
Skala DEMQOL-Proxy	MD=0,5 [-3,9; 4,9], p>0,05 [^]
Skala GHQ-12	MD=-0,5 [-1,2; 0,3], p>0,05 [^]
Rezygnacja z udziału w badaniu	RR=1,33 [0,81; 2,23], p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Memantyna vs placebo	

Zgon	RR=1,08 [0,48; 2,45], p>0,05
-------------	------------------------------

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [2].

Tabela 122. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Badanie [6]-[7], [8]-[9], [10]		
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe [6]-[7], [10]/ jednośrodkowe [8]-[9], w układzie równoległym, <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka [6]-[7], [10]/ średnia [8]-[9]	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka [6]-[7], [10]/ średnia [8]-[9]	Ocena poziomu dowodów: A [6]-[7], [10]/ B [8]-[9]	
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, brak opisu metody zamaskowania, utrata ponad 20% pacjentów w trakcie badania, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [6]-[7], brak opisu metody randomizacji i zamaskowania, jednośrodkowe, niewielka liczebność grup (<100 pacjentów w ramieniu), krótki czas trwania badania – 24 tygodnie, brak analizy profilu bezpieczeństwa [8]-[9], brak opisu metody randomizacji i zamaskowania, utrata ponad 20% pacjentów w trakcie badania, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [10]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Skala CIBIC-Plus – meta-analiza [6], [10] [główny punkt końcowy badania [6]-[7]]	analiza LOCF	WMD=-0,30 [-0,58; -0,2], p=0,04
	analiza OC	WMD=-0,30 [-0,63; 0,3], p=0,07
Skala ADCS-ADL ₁₉ – meta-analiza [6], [10] [główny punkt końcowy badania [6]-[7] i [10]]	analiza LOCF	WMD=1,41 [0,24; 2,58], p=0,02
	analiza OC	WMD=2,15 [-0,20; 4,50], p=0,07
Skala SIB – meta-analiza [6], [10] [główny punkt końcowy badania [8]-[9] i [10]]	analiza LOCF	WMD=3,25 [-2,23; 8,74], p=0,25
Skala SIB – meta-analiza [6], [8],[10] [główny punkt końcowy badania [8]-[9] i [10]]	analiza OC	WMD=3,69 [0,01; 7,36], p=0,049
Skala FAST – meta-analiza [6], [10]	analiza LOCF	WMD=-0,34 [-0,55; -0,13], p=0,002
	analiza OC	WMD=-0,33 [-0,56; -0,11], p=0,004
Skala NPI – meta-analiza [6], [10]	analiza LOCF	WMD=-1,58 [-4,33; 1,16], p=0,26
Skala NPI – meta-analiza [6], [8], [10]	analiza OC	WMD=1,36 [-4,14; 1,42], p=0,34
Skala MMSE [6]	analiza LOCF	WMD=0,7 [-0,21; 1,38], p>0,05 (p=0,18^)
Skala MMSE [6] – meta-analiza [6], [8]	analiza OC	MD=0,41 [-0,40; 1,22], p=0,32
Skala GDS [6]	analiza LOCF	MD=-0,1 [-0,22; 0,02], p>0,05 (0,11^)
	analiza OC	MD=-0,1 [-0,24; 0,04], p>0,05 (0,16^)
Skala RUD [6]	analiza LOCF	MD=45,8 [10,37; 81,27]^, p=0,01^
	analiza OC	MD=45,8 [10,37; 81,27]^, p=0,01^
Skala BGP (skala ogólnej oceny zachowania pacjentów geriatrycznych) [10]	analiza LOCF	MD=-0,9 [-2,42; 0,62], p>0,05 (0,197^^)
	analiza OC	MD=-0,7 [-2,36; 0,96], p>0,05 (0,312^^)
Skala BGP (skala oceny uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki) [10]	analiza LOCF	MD=-0,9 [-2,01; 0,21], p>0,05 (0,076^^)
	analiza OC	MD=-0,8 [-2,05; 0,45], p>0,05 (0,138^^)
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych [8]	analiza OC	MD=3,1 [-1,18; 7,38], p>0,05 (0,17**)
Stężenie białka T-tau [8]	analiza OC	MD=33,0 [-52,89; 118,89], p>0,05 (0,64**)
Stężenie białka P-tau ₁₈₁ [8]	analiza OC	MD=0,0 [-1,32; 1,32], p>0,05 (0,54**)
Stężenie amyloidu β40 [8]	analiza OC	MD=17,0 [-606,93; 640,93], p>0,05 (0,93**)
Stężenie amyloidu β42 [8]	analiza OC	MD=-15,0 [-60,08; 30,08], p>0,05 (0,85**)
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) – meta-analiza [6], [8], [10]	RR=0,82 [0,63; 1,06], p=0,13	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [10]	Peto OR=0,13 [0,01; 1,25], p>0,05	
Profil bezpieczeństwa		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych – meta-analiza [6], [10]	RR=0,76 [0,50; 1,15], p=0,20	
Zgon – meta-analiza [6], [10]	RR=0,84 [0,28; 2,48], p=0,75	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem) – meta-analiza [6], [10]	RR=0,79 [0,54; 1,15], p=0,22	
Działania niepożądane (ogółem) – meta-analiza [6], [10]	RR=0,99 [0,91; 1,08], p=0,89	
Pobudzenie – meta-analiza [6], [10]	RR=0,60 [0,42; 0,86], p=0,006	
Zakażenie dróg moczowych – meta-analiza [6], [10]	RR=0,61 [0,33; 1,11], p=0,10	
Bezsennosc – meta-analiza [6], [10]	RR=0,88 [0,47; 1,66], p=0,70	
Biegunka – meta-analiza [6], [10]	RR=1,20 [0,66; 2,19], p=0,55	
Nietrzymanie moczu [6]	RR=1,00 [0,50; 1,98], p>0,05	
Lęk [10]	RR=1,61 [0,62; 4,19], p>0,05	
Depresja [10]	RR=1,74 [0,62; 4,87], p>0,05	
Zranienie [10]	RR=0,74 [0,34; 1,62], p>0,05	
Zawroty głowy [10]	RR=1,05 [0,49; 2,28], p>0,05	
Ból głowy [10]	RR=0,26 [0,08; 0,86], p<0,05	
Upadek [10]	RR=0,57 [0,27; 1,18], p>0,05	

Objawy grypo-podobne [10]	RR=1,21 [0,50; 2,91], p>0,05
Dezorientacja [10]	RR=1,09 [0,44; 2,67], p>0,05
Nadciśnienie [10]	RR=3,38 [1,20; 9,64], p<0,05
Obrzęk obwodowy [10]	RR=1,45 [0,62; 3,38], p>0,05
Zaparcia [10]	RR=1,33 [0,56; 3,14], p>0,05
Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych [10]	RR=6,76 [2,55; 18,22], p<0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [6]. ^^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [10]. ** Wyniki podane w publikacji referencyjnej [8].

Tabela 123. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [11]-[12], [13]-[14]		Jakość wyników: wysoka	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> ,		Ocena poziomu dowodów: A	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [11]-[12], brak opisu metody randomizacji, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [13]-[14]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna			
Skala ADAS-cog [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	[11]	MD=-1,9 [-3,1; -0,6], p=0,003 [^] MD=-1,9 [-0,45; -0,35], p<0,05
	analiza OC	[11] [13]	MD=-1,0 [-2,72; 0,72], p>0,05 (p=0,13 [^]) MD=-0,85 [-2,02; 0,32], p=0,156 ^{^^}
Skala CIBIC-Plus [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	[11]	MD=-0,32 [-0,52; -0,12], p<0,05 (p=0,004 [^])
	analiza OC	[11] [13]	MD=-0,28 [-0,50; -0,06], p<0,05 (p=0,03 [^]) MD=-0,07 [-0,30; 0,15], p=0,523 ^{^^}
Skala ADCS-ADL ₂₃	analiza LOCF	[13]	MD=0,1 [-2,03; 2,23], p>0,05
	analiza OC	[11] [13]	MD=0,0 [-2,31; 2,31], p>0,05 (p=0,98 [^]) MD=0,09 [-1,52; 1,70], p=0,912 ^{^^}
Skala NPI	analiza LOCF	[13]	MD=-3,5 [-6,2; -0,8], p=0,01 [^] MD=-3,5 [-6,85; -0,12], p<0,05
	analiza OC	[11] [13]	MD=-2,1 [-5,59; 1,39], p>0,05 (p=0,14 [^]) MD=1,28 [-0,50; 3,05], p=0,159 ^{^^}
Odpowiedź na leczenie	analiza OC	[13]	RB=1,24 [0,89; 1,76], p>0,05 (p=0,246 ^{^^})
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) – meta-analiza [11], [13]		RR=1,23 [0,88; 1,73]; p=0,22	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia – meta-analiza [11], [13]		Peto OR=0,37 [0,11; 1,25], p=0,11	
Profil bezpieczeństwa			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych – meta-analiza [11], [13]		RR=2,05 [1,17; 3,61], p=0,01	
Zgon – meta-analiza [11], [13]		RR=1,14 [0,28; 4,65], p=0,85	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem) – meta-analiza [11], [13]		RR=1,27 [0,81; 1,99], p=0,30	
Działania niepożądane (ogółem) – meta-analiza [11], [13]		RR=1,01 [0,91; 1,12], p=0,91	
Pobudzenie – meta-analiza [11], [13]		RR=0,94 [0,53; 1,68], p=0,84	
Ból głowy – meta-analiza [11], [13]		RR=1,89 [0,96; 3,74], p=0,07	
Zranienie – meta-analiza [11], [13]		RR=1,03 [0,58; 1,82], p=0,93	
Zawroty głowy – meta-analiza [11], [13]		RR=1,23 [0,65; 2,31], p=0,52	
Upadek [11]		RR=1,00 [0,51; 1,98], p>0,05 (p=1,00 [^])	
Objawy grypo-podobne [11]		RR=1,08 [0,53; 2,21], p>0,05 (p=0,85 [^])	
Senność [11]		RR=7,03 [1,82; 27,53], p<0,05 (p=0,002 [^])	
Dezorientacja [11]		RR=1,44 [0,58; 3,59], p>0,05 (p=0,47 [^])	
Nadciśnienie [11]		RR=0,82 [0,36; 1,89], p>0,05 (p=0,82 [^])	
Depresja [11]		RR=0,40 [0,14; 1,19], p>0,05 (p=0,17 [^])	
Zakażenie górnych dróg oddechowych [11]		RR=0,33 [0,12; 0,97], p<0,05 (p=0,07 [^])	
Wzrost masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych [11]		RR=2,09 [1,07; 4,12], p<0,05 (p=0,05 [^])	
Wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych [11]		RR=2,00 [0,80; 5,05], p>0,05 (p=0,23 [^])	
Nieżyt nosa [13]		RR=0,96 [0,41; 2,27], p>0,05	

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [11]. ^{^^} Wyniki podane w publikacji referencyjnej [13].

Tabela 124. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [15]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, jednoosrodkowe, utrata ponad 20% pacjentów w trakcie badania, niewielka liczebność grup (<100 pacjentów w ramieniu), brak analizy profilu bezpieczeństwa. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Objętość mózgu [główny punkt końcowy badania]	analiza OC MD=-0,3 [-2,07; 1,47], p>0,05 (p>0,05 [^])
Objętość hipokampa	
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	MD=1,6 [-1,46; 4,66], p>0,05 (p>0,05 [^]) RR=1,18 [0,73; 1,98], p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Nie analizowano	-

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [15].

Tabela 125. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu pośrednim do donepezylu (chlorowoderek donepezylu) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [11]-[12], [13]-[14] vs [16], [17], [18]			
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloosrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>		Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloosrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [11]-[12], brak opisu metody randomizacji, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [13]-[14], brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zamaskowania, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie, utrata ponad 20% pacjentów w trakcie badania [16], brak opisu metody randomizacji, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie, utrata ponad 20% pacjentów w trakcie badania, niewielka liczebność grup (<100 pacjentów w ramieniu) [17], brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zamaskowania, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [18]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna			
Memantyna (20 mg/dobę) vs donepezyl (5 mg/dobę)			
Skala ADAS-cog [główny punkt końcowy badań]	analiza LOCF	[11] vs [16]	WMD= 0,59 [-27,10; 28,28], p>0,05
Skala CIBIC-Plus [główny punkt końcowy badań]	analiza LOCF	[11] vs [16]	WMD= 0,04 [-4,00; 4,08], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)		[11], [13] vs [16]	RR= 1,60 [0,88; 2,90], p>0,05
Memantyna (20 mg/dobę) vs donepezyl (10 mg/dobę)			
Skala ADAS-cog [główny punkt końcowy badań]	analiza LOCF	[11] vs [16]	WMD= 0,98 [-26,67; 28,63], p>0,05
Skala CIBIC-Plus [główny punkt końcowy badań]	analiza LOCF	[11] vs [16]	WMD= -1,46 [-23,37; 20,46], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)		[11], [13] vs [16]	RR= 0,88 [0,54; 1,44], p>0,05
Profil bezpieczeństwa			
Memantyna (20 mg/dobę) vs donepezyl (5 mg/dobę)			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [16]		RR= 2,37 [0,85; 6,58], p>0,05	
Zgon [11], [13] vs [16]		Peto OR= 8,03 [0,13; 513,26], p>0,05	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem) [11], [13] vs [16]		RR= 1,52 [0,52; 4,40], p>0,05	
Działania niepożądane (ogółem) [11], [13] vs [18]		RR= 0,63 [0,92; 0,92], 0,01<p<0,05	
Zawroty głowy [11], [13] vs [16]		RR= 0,54 [0,19; 1,59], p>0,05	
Ból głowy [11], [13] vs [18]		RR= 0,47 [0,05; 4,59], p>0,05	
Nieżyt nosa [13] vs [16]		RR= 3,64 [0,35; 38,25], p>0,05	
Memantyna (20 mg/dobę) vs donepezyl (10 mg/dobę)			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [16], [17]		Peto OR=0,88 [0,37; 2,10], p>0,05	
Zgon [11], [13] vs [16]		RR= 1,11 [0,05; 24,56], p>0,05	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem) [11], [13] vs [16]		RR= 0,72 [0,29; 1,81], p>0,05	
Działania niepożądane (ogółem) [11], [13] vs [17]		RR= 0,90 [0,74; 1,09], p>0,05	
Zawroty głowy [11], [13] vs [16]		RR= 0,64 [0,21; 1,91], p>0,05	
Nieżyt nosa [13] vs [16]		RR= 0,41 [0,10; 1,77], p>0,05	

Tabela 126. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu pośrednim do rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [11]-[12], [13]-[14] vs [56], [57]			
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> ,		Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> ,	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [11]-[12], brak opisu metody randomizacji, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [13]-[14], randomizacja blokowa, brak opisu metody zamaskowania, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie [56], brak opisu metody randomizacji, krótki czas trwania badania – 26 tygodni [57]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna			
Skala ADAS-cog [główny punkt końcowy wszystkich badań]	analiza LOCF	[11] vs [56], [57]	WMD=-0,16 [-25,54; 25,23], p>0,05
	analiza OC	[11] vs [57]	WMD=0,20 [-28,80; 29,20], p>0,05
Skala CIBIC-Plus [główny punkt końcowy badania [11]-[12], [13]-[14] i [57]]	analiza LOCF	[11] vs [57]	WMD=0,08 [-4,27; 4,43], p>0,05
	analiza OC	[11] vs [57]	WMD=0,02 [-4,38; 4,42], p>0,05
Skala ADCS-ADL ₂₃	analiza LOCF	[11] vs [56]	WMD=-1,70 [-41,49; 39,09], p>0,05
Skala NPI		[11] vs [56]	WMD=-3,00 [-61,47; 55,47], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) [11], [13] vs [56], [57]		RR=0,72 [0,47; 1,11], p>0,05	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia [11], [13] vs [56], [57]		Peto OR=0,31 [0,06; 1,56], p>0,05	
Profil bezpieczeństwa			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [11], [13] vs [56], [57]		RR=1,21 [0,62; 2,39], p>0,05	
Zgon [11], [13] vs [56], [57]		RR=2,01 [0,25; 16,30], p>0,05	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem) [11], [13] vs [56], [57]		RR=1,22 [0,69; 2,14], p>0,05	
Działania niepożądane (ogółem) [11], [13] vs [56], [57]		RR=0,42 [0,24; 0,72], 0,001<p<0,01	
Pobudzenie [11], [13] vs [57]		RR=1,19 [0,53; 2,66], p>0,05	
Ból głowy [11], [13] vs [56], [57]		RR=0,92 [0,41; 2,05], p>0,05	
Zawroty głowy [11], [13] vs [56], [57]		RR=0,45; 0,20; 0,98], 0,01<p<0,05	

Tabela 127. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do donepezylu (chlorowodorku donepezylu) i rywastygminy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [73]			
Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, brak jakiego typu.		Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia		Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, jednośrodkowe, <50 osób w ramieniu. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna			
Memantyna vs donepezyl			
Skala NPI [główny punkt końcowy badania]	po 6 miesiącach		MD= -2,19 [-5,32; 0,94], p>0,05
	po 12 miesiącach		MD= -1,45 [-4,63; 1,73], p>0,05
Skala MMSE [główny punkt końcowy badania]	po 6 miesiącach		MD= -2,87 [-5,65; -0,09], p<0,05
	po 12 miesiącach		MD= -2,39 [-5,30; 0,52], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu		RR=0,88 [0,37; 2,08], p>0,05	
Odpowiedź na leczenie	poprawa w skali NPI		RB=1,09 [0,66; 1,84], p>0,05
	poprawa w skali BEHAVE-AD		RB=1,13 [0,65; 1,99], p>0,05
Memantyna vs rywastygmina			
Skala NPI [główny punkt końcowy badania]	po 6 miesiącach		MD= -2,15 [-5,20; 0,90], p>0,05
	po 12 miesiącach		MD= -1,45 [-4,55; 1,65], p>0,05
Skala MMSE [główny punkt końcowy badania]	po 6 miesiącach		MD= -2,31 [-5,20; 0,58], p>0,05
	po 12 miesiącach		MD= -1,75 [-4,72; 1,22], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu		RR=1,10 [0,45; 2,71], p>0,05	
Odpowiedź na leczenie	poprawa w skali NPI		RB=1,01 [0,62; 1,64], p>0,05
	poprawa w skali BEHAVE-AD		RB=1,44 [0,79; 2,65], p>0,05

Profil bezpieczeństwa	
Memantyna vs donepezyl	
Działania niepożądane (ogółem)	RR=0,76 [0,49; 1,17], p>0,05
Pobudzenie	RR=1,17 [0,31; 4,47], p>0,05
Splątanie	RR=1,31 [0,27; 6,37], p>0,05
Bezsennność	RR=0,88 [0,21; 3,64], p>0,05
Sedacja	Peto OR=6,52 [0,13; 331,51], p>0,05
Ból głowy	RR=0,44 [0,06; 3,24], p>0,05
Nudności	Peto OR=0,11 [0,01; 1,11], p>0,05
Wymioty	Peto OR=0,11 [0,01; 1,87], p>0,05
Jadłowstręt	-
Utrata masy ciała	-
Zgony (ogółem)	RR=1,05 [0,36; 3,06], p>0,05
Memantyna vs rywastygmina	
Działania niepożądane (ogółem)	RR=0,96 [0,60; 1,54], p>0,05
Pobudzenie	RR=1,92 [0,43; 8,68], p>0,05
Splątanie	RR=1,44 [0,30; 6,98], p>0,05
Bezsennność	RR=2,88 [0,43; 19,72], p>0,05
Sedacja	RR=0,96 [0,10; 9,03], p>0,05
Ból głowy	RR=0,96 [0,10; 9,03], p>0,05
Nudności	Peto OR=0,12 [0,01; 1,22], p>0,05
Wymioty	Peto OR=0,12 [0,01; 1,22], p>0,05
Jadłowstręt	-
Utrata masy ciała	-
Zgony (ogółem)	RR=1,15 [0,40; 3,35], p>0,05

Tabela 128. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowodorek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowodorek donepezylu), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Badanie [74]-[79]		
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Skala SIB [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=3,4 [1,51; 5,29], p<0,05 (p<0,001 [^])
	analiza OC	MD=3,4 [1,40; 5,40], p<0,05 (p<0,001 [^])
Skala ADCS-ADL ₁₉ [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=1,4 [-0,00; 2,80], p>0,05 (p=0,03 [^])
	analiza OC	MD=1,6 [0,13; 3,07], p<0,05 (p=0,02 [^])
Skala CIBIC-Plus	analiza LOCF	MD=-0,25 [-0,46; -0,04], p<0,05 (p=0,03 [^])
	analiza OC	MD=-0,26 [-0,49; -0,03], p<0,05 (p=0,03 [^])
Skala NPI	analiza LOCF	MD=-3,8 [-6,34; -1,26], p<0,05 (p=0,002 [^])
	analiza OC	MD=-3,4 [-6,24; -0,56], p<0,05 (p=0,01 [^])
Subskala NPI - oceny obciążenia opiekuna	analiza LOCF	MD=-1,2 [-2,5; 0,0], p=0,059 [^]
	analiza OC	MD=-1,2 [-2,55; 0,15], p>0,05 p=0,101 [^]
Subskala BGP - oceny uzależnienia od opieki	analiza LOCF	MD=-1,5 [-2,54; -0,46], p<0,05 (p=0,001 [^])
	analiza OC	MD=-1,6 [-2,67; -0,53], p<0,05 (p=0,001 [^])
Poprawa lub brak zmian w skali CIBIC-Plus	analiza LOCF	RB=1,23 [1,01; 1,50], p<0,05 (p=0,03 [^])
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)		RR=0,59 [0,39; 0,87], p<0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia		RR=0,33 [0,05; 2,29], p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		RR=0,79 [0,45; 1,38], p>0,05
Działania niepożądane (ogółem)		RR=3,98 [1,43; 11,21], p<0,05 (p=0,01 [^])
Pobudzenie		RR=1,07 [0,54; 2,12], p>0,05
Dezorientacja		RR=1,15 [0,57; 2,32], p>0,05
Upadek		RR=0,87 [0,44; 1,71], p>0,05
Objawy grypo-podobne		RR=2,59 [0,98; 6,87], p>0,05
Zawroty głowy		RR=1,19 [0,54; 2,65], p>0,05
Ból głowy		RR=1,82 [0,71; 4,68], p>0,05

Zakażenie dróg moczowych	RR=0,62 [0,29; 1,31], p>0,05
Nietrzymanie moczu	RR=0,77 [0,35; 1,67], p>0,05
Zranienie	RR=1,24 [0,52; 3,00], p>0,05
Zakażenie górnych dróg oddechowych	RR=0,53 [0,24; 1,13], p>0,05
Obrzęk obwodowy	RR=0,40 [0,13; 1,18], p>0,05
Biegunka	RR=0,14 [0,02; 0,87], p<0,05
Nietrzymanie stolca	RR=1,99 [0,55; 7,19], p>0,05
Nudności	RR=0,79 [0,45; 1,38], p>0,05
Zaparcia	RR=3,98 [1,43; 11,21], p<0,05

^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [74], [76].

Tabela 129. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z donepezylem (chlorowoderek donepezylu), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [80]-[81]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania, jednoośrodkowe, niewielkie liczebności grup (<100 osób w ramieniu), utrata ponad 20% pacjentów w trakcie badania, brak analizy profilu bezpieczeństwa, brak danych dotyczących dawkowania donepezylu. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
NAA/kreatyna [główny punkt końcowy badania]	MD=0,21 [-0,06; 0,36], p>0,05 (p=0,09 [^])
Skala ADAS-cog – skala oceny zdolności poznawczych	MD=-4,64 [-15,47; 6,19], p>0,05 (p=0,10 [^])
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Peto OR= 9,29 [0,77; 111,62], p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Nie analizowano	-

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [80].

Tabela 130. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Badanie [82]		
Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, jednoośrodkowe, niewielkie liczebności grup (<100 osób w ramieniu), brak analizy profilu bezpieczeństwa, brak danych dotyczących dawkowania inhibitorów ChE. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Aktywność w sieci standardowej aktywności mózgu (DMN) w przedkliniku [główny punkt końcowy badania]	memantyna p<0,01 [^] mlacebo p>0,05 [^]	
Skala MMSE - krótka skala oceny stanu umysłowego	MD=-3,42 [-7,92; 1,08], p>0,05 (p=0,13 [^])	
Ocena niewerbalnego rozumowania w teście Raven's Coloured Progressive Matrices	MD=-0,92 [-8,68; 6,84], p>0,05 (p=0,82 [^])	
Ocena zdolności konstruowania w teście Rey-Osterich complex figure copy	MD=8,54 [4,86; 12,22], p<0,05 (p=0,60 [^])	
Ocena uwagi i funkcji wykonawczych	test TMT A [s]	MD=101,11 [-29,99; 232,21], p>0,05 (p=0,15 [^])
	test TMT B [s]	MD=125,23 [-71,15; 321,61], p>0,05 (p=0,23 [^])
	test TMT B-A [s]	MD=17,82 [-70,44; 106,08], p>0,05 (p=0,70 [^])
Ocena zdolności werbalnych	płynność semantyczna	MD=-2,36 [-10,27; 5,55], p>0,05 (p=0,57 [^])
	płynność literowa	MD=-2,46 [-8,95; 4,03], p>0,05 (p=0,47 [^])
	zdolność rozumienia w teście Token	MD=-1,50 [-10,36; 7,36], p>0,05 (p=0,75 [^])
Ocena pamięci krótko- i długotrwałej	przypominanie opowieści	MD=0,37 [-1,48; 2,22], p>0,05 (p=0,67 [^])
	przypominanie złożonej figury w teście Rey-Osterich	MD=-0,13 [-0,39; 0,13], p>0,05
	przypominanie cyfr w teście digit span	MD=-1,45 [-3,39; 0,49], p>0,05 (p=0,17 [^])

test pojemności pamięci przestrzennej	MD=-0,45 [-2,26; 1,36], p>0,05 (p=0,64 [^])
Profil bezpieczeństwa	
Nie analizowano	-

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [82].

Tabela 131. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Badanie [83]-[84]		
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie, brak danych dotyczących dawkowania inhibitorów ChE, niewielki odsetek pacjentów nie stosował inhibitorów ChE. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Skala NPI [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=1,23 [-1,75; 4,21], p=0,42 [^] MD= 1,23 [-2,19; 4,65], p>0,05
Skala SIB [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=-0,48 [-2,30; 1,34], p=0,60 [^] MD=-0,48 [-2,57; 1,61], p>0,05
Skala CIBIC-Plus	analiza OC	MD=0,05 [-0,22; 0,31], p=0,734 [^] MD=0,05 [-0,26; 0,36], p>0,05
Skala ADCS-ADL ₁₉	analiza OC	MD=-1,80 [-3,29; -0,32], p=0,017[^] MD=-1,80 [-3,63; 0,03], p>0,05
Skala CMAI	analiza OC	MD=0,90 [-1,03; 2,83], p=0,360 [^] MD=0,90 [-1,29; 3,09], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)		RR=1,00 [0,64; 1,56], p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		RR=1,54 [0,73; 3,29], p>0,05
Zgon		RR=1,03 [0,11; 9,80], p>0,05
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		RR=1,68 [0,83; 3,42], p>0,05
Poważne działania niepożądane (ogółem)		RR=2,74 [1,13; 6,67], p<0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)		RR=1,21 [0,91; 1,62], p>0,05
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		Peto OR=7,77 [1,33; 45,27], p<0,05
Działania niepożądane (ogółem)		RR=1,04 [0,92; 1,18], p>0,05
Upadek		RR=2,57 [1,19; 5,59], p<0,05 (p=0,02[^])
Pobudzenie		RR=2,20 [0,95; 5,16], p>0,05
Spadek masy ciała		RR=2,26 [0,84; 6,13], p>0,05
Senność		RR=2,05 [0,75; 5,66], p>0,05
Nudności		RR=0,37 [0,13; 1,09], p>0,05
Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała		RR=0,75 [0,36; 1,57], p>0,05
Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała		RR=1,03 [0,38; 2,76], p>0,05

[^] Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [83], [84].

Tabela 132. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Badanie [85]-[86]		
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, niewielka liczebność grup (<100 pacjentów w ramieniu), utrata ponad 20% pacjentów w trakcie badania, krótki okres trwania badania – 12 tygodni, brak danych dotyczących dawkowania inhibitorów ChE, jedynie część pacjentów stosowała inhibitory ChE. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Skala CMAI [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=-3,8 [-9,1; 1,5], p>0,05 [^]
Skala NPI	analiza LOCF	MD=-9,6 [-15,0; -4,3], p<0,001[^]

Skala SIB	analiza LOCF	MD=8,0 [3,1; 13,0], p<0,01 [^]
Skala SMMSE	analiza LOCF	MD=1,4 [0,4; 2,4], p<0,01 [^]
Skala CGI-C	analiza LOCF	MD=-0,3 [-0,8; 0,1], p>0,05 [^]
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)		RR=1,27 [0,79; 2,07], p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		RR=1,27 [0,71; 2,26], p>0,05
Ból głowy		RR=1,26 [0,47; 3,41], p>0,05
Zmęczenie		RR=1,00 [0,57; 1,74], p>0,05
Senność		RR=1,46 [0,94; 2,30], p>0,05
Dezorientacja		RR=0,87 [0,52; 1,45], p>0,05
Omamy		RR=0,42 [0,19; 0,91], p<0,05
Zaparcia		RR=0,60 [0,25; 1,46], p>0,05
Wymioty		RR=0,79 [0,26; 2,38], p>0,05
Zawroty głowy		RR=5,69 [0,92; 35,75], p>0,05
Zaburzenia chodu		RR=1,42 [0,68; 3,01], p>0,05
Napady padaczkowe		-
Zgon		RR=0,68 [0,23; 1,97], p>0,05

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [85].

Tabela 133. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [87]		
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, krótki czas trwania badania – 24 tygodnie. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Skala CIBIC-Plus [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=0,0 [-0,2; 0,2], p=0,843 [^] MD=-0,04 [-0,23; 0,15], p>0,05
	analiza OC	MD=0,0 [-0,2; 0,2], p=0,650 [^] MD=-0,04 [-0,24; 0,16], p>0,05
Skala ADAS-cog [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=-0,7 [-1,8; 0,4], p=0,184 [^] MD=0,5 [-1,85; 2,85], p>0,05
	analiza OC	MD=-0,8 [-1,9; 0,4], p=0,186 [^] MD=0,6 [-1,87; 3,07], p>0,05
Skala ADCS-ADL ₂₃	analiza LOCF	MD=-0,2 [-1,6; 1,3], p=0,816 [^] MD=-0,2 [-3,20; 2,80], p>0,05
	analiza OC	MD=-0,3 [-1,8; 1,3], p=0,741 [^] MD=-1,8 [-4,88; -1,28], p>0,05
Skala NPI	analiza LOCF	MD=0,3 [-1,7; 2,4], p=0,743 [^] MD=0,3 [-2,47; 3,07], p>0,05
	analiza OC	MD=-0,0 [-2,0; 2,0], p=0,985 [^] MD=0,4 [-2,33; 3,13], p>0,05
Skala MMSE	analiza LOCF	MD=0,5 [-0,1; 1,1], p=0,123 [^] MD=0,1 [-0,92; 1,12], p>0,05
	analiza OC	MD=0,4 [-0,2; 1,1], p=0,190 [^] MD=0,2 [-0,85; 1,25], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)		RR=0,92 [0,54; 1,55], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia		RR= 1,00 [0,10; 9,50], p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		RR=0,76 [0,38; 1,51], p>0,05
Zgon		RR=1,49 [0,30; 7,42], p>0,05
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		RR=1,00 [0,61; 1,63], p>0,05
Upadek		RR=1,46 [0,79; 2,72], p>0,05
Zranienie		RR=1,24 [0,67; 2,32], p>0,05
Pobudzenie		RR=1,00 [0,53; 1,88], p>0,05
Zawroty głowy		RR=1,00 [0,52; 1,92], p>0,05
Objawy grypo-podobne		RR=1,24 [0,61; 2,56], p>0,05
Depresja		RR=0,93 [0,47; 1,85], p>0,05
Zaburzenia chodu		RR=1,55 [0,70; 3,43], p>0,05
Biegunka		RR=0,85 [0,41; 1,77], p>0,05
Dezorientacja		RR=1,33 [0,58; 3,02], p>0,05

Zakażenie górnych dróg oddechowych	RR=1,99 [0,79; 5,05], p>0,05
Zmęczenie	RR=1,56 [0,64; 3,85], p>0,05
Nadciśnienie	RR=1,82 [0,71; 4,69], p>0,05
Wzrost masy ciała o ≥7% względem wartości wstępnych	RR=1,90 [0,85; 3,80], p>0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [87].

Tabela 134. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

Badanie [88]-[89]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, ponad 20% pacjentów utracono w trakcie badania, część pacjentów stosowała inhibitory ChE. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Atrofia mózgu [mL/rok] [główny punkt końcowy badania]	analiza OC MD=-0,04 [-2,60; 2,52], p=0,975^ MD=-0,1 [-2,71; 2,51], p>0,05
Objętość hipokampa [mm³/rok]	analiza OC MD=-3,50 [-38,0; 31,04], p=0,842^ MD=2,0 [-46,47; 50,47], p>0,05
Test COWAT – test płynności słownej	analiza LOCF MD=1,41±0,82, p>0,05^ analiza OC MD=1,40±0,92, p>0,05^ MD=1,68 [-0,26; 3,62], p>0,05
Test CFT – test płynności słownej	analiza LOCF MD=1,07±0,61, p>0,05^ analiza OC MD=1,40±0,53, p>0,05^
ADAS-cog-OT - skala oceny zdolności poznawczych i orientacji	analiza LOCF MD=-0,13±0,20, p>0,05^ analiza OC MD= -0,08±0,23, p>0,05^
Test Stroop C – test zdolności poznawczych	analiza LOCF MD= -0,58±5,77, p>0,05^ analiza OC MD=-1,19±6,69, p>0,05^
Test Stroop I – test zdolności poznawczych	analiza LOCF MD=9,86±5,80, p>0,05^ analiza OC MD=5,76±6,86, p>0,05^
Skala MMSE – krótka skala oceny stanu umysłowego	analiza LOCF MD=0,19±0,42, p>0,05^ analiza OC MD=0,14±0,48, p>0,05^ MD=0,24 [-0,99; 1,47], p>0,05
Skala NPI - skala oceny objawów neuropsychicznych	analiza LOCF MD=0,61±1,29, p>0,05^ analiza OC MD=0,68±1,42, p>0,05^
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	RR=1,08 [0,69; 1,69], p=0,73^
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	RR=0,36 [0,05; 2,49], p=0,62^
Profil bezpieczeństwa	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	RR=1,35 [0,67; 2,75], p>0,05
Zgon	RR=3,25 [0,47; 22,53], p>0,05
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	RR=0,92 [0,51; 1,66], p>0,05
Działania niepożądane (ogółem)	RR=1,38 [0,96; 2,00], p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)	RR=1,45 [0,99; 2,15], p>0,05
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR=0,90 [0,30; 2,72], p>0,05
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR=0,81 [0,21; 3,19], p>0,05
Zaburzenia układu nerwowego (ogółem)	RR=1,97 [1,16; 3,39], p<0,05
Zawroty głowy	RR=2,98 [1,03; 8,70], p<0,05
Ból głowy	RR=1,39 [0,55; 3,52], p>0,05
Zaburzenia psychiczne (ogółem)	RR=1,96 [1,13; 3,44], p<0,05
Pobudzenie	RR=7,58 [1,24; 46,93], p<0,05
Upadek	RR=0,76 [0,38; 1,52], p>0,05
Zakażenie dróg moczowych	RR=1,52 [0,52; 4,43], p>0,05
Biegunka	RR=0,43 [0,15; 1,27], p>0,05
Wzrost masy ciała >7%	RR=2,50 [1,38; 4,57], p<0,05
Spadek masy ciała >7%	RR=0,83 [0,38; 1,80], p>0,05

^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [88], [89].

Tabela 135. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo, w ramach terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy (ChE), w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu.

Badanie [90]-[91]			
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>		Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: brak danych ilu ośrodków uczestniczyło w badaniu, krótki czas trwania badania – 12 tygodni, część pacjentów stosowała inhibitory ChE. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)		
Skuteczność kliniczna			
Skala FLCI [główny punkt końcowy badania]	analiza LOCF	MD=1,3 [-0,1; 2,8], p=0,070 [^] MD=1,3 [-0,37; 2,97], p>0,05	
		MD=5,9 [0,9; 10,9], p=0,022[^] MD=5,8 [0,12; 11,48], p<0,05	
Skala ASHA FACS (SC+CBN)	analiza LOCF	RB=1,39 [0,98; 1,98], p>0,05 (p=0,033[^])	
Skala CGI-C	Poprawa (1-3 punkty)	analiza OC	RB=1,39 [0,98; 1,98], p>0,05 (p=0,031[^])
	Brak zmian (4 punkty)	analiza LOCF	RB=0,98 [0,70; 1,37], p>0,05
	Pogorszenie (5-7 punktów)		RB=0,73 [0,51; 1,04], p>0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)		RR=0,53 [0,19; 1,47], p>0,05	
Profil bezpieczeństwa			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		RR=0,72 [0,18; 2,81], p>0,05	
Zgon		Peto OR=0,13 [0,003; 6,52], p>0,05	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		RR=0,29 [0,10; 0,83], p<0,05	
Działania niepożądane (ogółem)		RR=0,99 [0,77; 1,26], p>0,05	
Zawroty głowy		RR=3,34 [0,81; 14,01], p>0,05	
Zakażenie górnych dróg oddechowych		RR=0,76 [0,23; 2,58], p>0,05	
Upadek		RR=0,96 [0,27; 3,43], p>0,05	
Nadciśnienie		RR=0,96 [0,27; 3,43], p>0,05	
Obrzęk obwodowy		RR=0,72 [0,18; 2,81], p>0,05	
Ból głowy		RR=1,43 [0,29; 7,09], p>0,05	
Niepokój		Peto OR=7,18 [0,74; 69,61], p>0,05	
Biegunka		RR=0,38 [0,09; 1,68], p>0,05	
Nudności		RR=0,64 [0,13; 3,14], p>0,05	
Pobudzenie		Peto OR=0,13 [0,02; 0,91], p<0,05	
Omdlenie		Peto OR=0,13 [0,01; 1,23], p>0,05	
Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała o ≥7%		Peto OR=7,18 [0,74; 69,61], p>0,05	
Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała o ≥7%		Peto OR=7,18 [0,74; 69,61], p>0,05	
Potencjalnie klinicznie istotna zmiana ≥20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥180 mm Hg		Peto OR=7,12 [0,44; 114,53], p>0,05	

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [90].

Tabela 136. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania memantyny (chlorowoderek memantyny) w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Badanie [92]-[95]			
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, brak jakiego typu, można założyć, że <i>superiority</i> względem placebo		Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, utracono ponad 20% pacjentów w trakcie badania. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)		
Skuteczność kliniczna			
Skala ADCS-ADL ₂₃ [główny punkt końcowy badania]		MD= 1,98 [-0,24; 4,20], p=0,08 [^] MD= 1,98 [-1,08; 5,04], p>0,05*	
Skala MMSE	populacja ogólna	MD= 0,12 [-0,61; 0,84], p=0,75 [^] MD= 0,11 [-0,80; 1,02], p>0,05*	
	subpopulacja o łagodnym nasileniu	MD= 0,96 [-1,82; 3,73] [^] MD= 0,95 [-2,51; 4,41], p>0,05*	
	subpopulacja o umiarkowanym nasileniu	MD= 2,75 [-0,99; 6,48] [^] MD= 2,75 [-1,57; 7,07], p>0,05*	
Skala ADAS-cog		MD= -1,39 [-2,85; 0,07], p=0,06 [^]	

	MD= -1,40 [-3,34; 0,54], p>0,05*
Skala NPI	MD= -0,39 [-2,47; 1,70], p=0,72^ MD= -0,39 [-3,18; 2,40], p>0,05*
Skala CAS	MD= -0,38 [-1,18; 1,94], p=0,63^ MD= 0,38 [-1,80; 2,56], p>0,05*
Rezygnacja z udziału w badaniu	RR=1,06 [0,81; 1,38], p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Działania niepożądane (ogółem)	RR=1,07 [0,89; 1,28], p>0,05
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	RR=0,87 [0,71; 1,05], p>0,05
Zgony (ogółem)	RR=1,23 [0,82; 1,87], p>0,05
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	RR=3,92 [0,60; 25,95], p>0,05
Zaburzenia serca	RR=0,61 [0,21; 1,74], p>0,05
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Peto OR=7,25 [0,14; 365,32], p>0,05
Zaburzenia ucha i błędnika	RR=0,98 [0,17; 5,51], p>0,05
Zaburzenia oka	RR=2,45 [0,56; 10,85], p>0,05
Zaburzenia żołądka i jelit	RR=0,69 [0,36; 1,29], p>0,05
Zaburzenia ogólne	RR=0,53 [0,21; 1,36], p>0,05
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Peto OR=0,13 [0,003; 6,69], p>0,05
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	RR=0,85 [0,42; 1,70], p>0,05
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	RR=0,93 [0,62; 1,39], p>0,05
Badania diagnostyczne	RR=1,14 [0,56; 2,36], p>0,05
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	RR=2,45 [0,56; 10,85], p>0,05
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	RR=0,77 [0,37; 1,61], p>0,05
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	RR=0,42 [0,12; 1,46], p>0,05
Zaburzenia układu nerwowego	RR=1,55 [0,79; 3,06], p>0,05
Zaburzenia psychiczne	RR=1,06 [0,51; 2,22], p>0,05
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	RR=0,98 [0,17; 5,51], p>0,05
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	RR=1,96 [0,26; 14,89], p>0,05
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	RR=0,54 [0,20; 1,51], p>0,05
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	RR=0,28 [0,07; 1,16], p>0,05
Niestosowanie się do zaleceń leczenia	Peto OR=7,34 [0,76; 71,12], p>0,05
Procedury medyczne i chirurgiczne	RR=1,96 [0,43; 9,07], p>0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [93], [95][2].

Tabela 137. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego biorównoważności memantyny (chlorowodorek memantyny) w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej porównaniu do tabletek powlekanych u zdrowych ochotników.

Badanie [96]	
Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, jednośrodkowe, w układzie krzyżowym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i>	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, niewielka grupa pacjentów (N=20), układ krzyżowy badania, analiza pojedynczych dawek leku, krótki okres obserwacji – 3 dni. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
AUC₍₀₋₇₂₎ (pg x h/ mL)	98,88 [97,72; 100,06], p>0,05^
C_{max} (pg/mL)	100,42 [97,12; 103,83], p>0,05^
Profil bezpieczeństwa	
Działania niepożądane (ogółem)	RR=0,80 [0,26; 2,41], p>0,05
Senność	RR=0,50 [0,11; 2,09], p>0,05
Zawroty głowy	RR=1,00 [0,11; 9,20], p>0,05
Ból w miejscu założenia cewnika	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38], p>0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [96].

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 138. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 139. Opis arkusza skali *Jadad*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 140. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:				
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędów reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 141. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych

Memabix® (chlorowodorek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki
----------	---

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 142. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 143. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Sylwia Łopuch, Alicja Mikrut

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepią próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepią próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

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

www.centrumhta.com

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

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

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

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

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