



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Memabix (memantyna) tabletki
ulegające rozpadowi w jamie ustnej
we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą
Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-29/2014

Data ukończenia: 16 października 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Adamed Sp z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Sp z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp z.o.o

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>AChE – acetylocholinesteraza AD (ang. Alzheimer's Disease) – choroba Alzheimera ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive</i>) skala oceny zdolności poznawczych ADAS-cogA – <i>Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive-Attention</i> ADCD/ADL – <i>Alzheimer Disease Cooperative Study/ Activities of Daily Living</i> 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-ADL₁₉ – <i>19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i> ADCS-ADL₂₃ – <i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i> ADCS-CGIC (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 Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych AKL – analiza kliniczna ANN – <i>American Academy of Neurology</i> APA – <i>American Psychiatric Association</i> APTS (ang. <i>All Patients Treated Set</i>) – populacja wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania AS – <i>Alzheimer's Society</i> ASHA FACS (ang. <i>American Speech-Language-Hearing Association Functional Linguistic Communication Inventory</i>) skala oceny zdolności komunikacyjnych AWA – analiza weryfikacyjna Agencji BADLS – <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i> BAP – <i>British Association for Psychopharmacology</i> BEHAVE-AD (ang. <i>Behavioural Pathology 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 CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> 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 CD – cena detaliczna CDR (ang. <i>Clinical Dementia Rating scale</i>) – skala klinicznej oceny otępienia CDR-SB – <i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i> CEA (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>) – analiza kosztów-efektywności CEAR (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>) – rejestr analiz kosztów-efektywności CER (ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i>) – bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności CFP – <i>Canadian Family Physician</i> CFT (ang. <i>Category Fluency Test</i>) – test zdolności werbalnych oceniający płynność słowną semantyczną (kategorialną) CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression Change</i>) – skala ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta ChE – cholinesteraza ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności CIBIC-Plus – <i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i> CIBIC-plus (ang. <i>Clinician's Impression-Based Impression of Change</i>) – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>) – skala oceny pobudzenia CMCS – <i>Caregiver-rated Modified Crichton Scale</i> 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 CUA (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>) – analiza kosztów-żyteczności CUR (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>) – bezwzględny współczynnik kosztów-żyteczności CZN – cena zbytu netto DDD (ang. <i>defined daily dose</i>) – dzienna dawka leku 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 DON – donepezil EFNS-European Federation of Neurological Societies EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu EKG – elektrokardiografia FAS – <i>Functional Assessment Staging scale</i> FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>) – populacja pacjentów, dla których dostępny jest ≥ 1 pomiar z zakresu skuteczności FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging Tool</i>) – skala oceny zaawansowania choroby FLCI (ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>) – skala oceny zdolności komunikacyjnych GAL – galantamina 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 HAS-Haute Autorité de Santé HEED – Health Economic Evaluations Database HIRS – <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> HIV – ludzki wirus niedobór odporności</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>HTA (ang. Health Technology Assessment) – ocena technologii medycznych</p> <p>IQR (ang. Interquartile Range) – rozstęp kwartylny (ćwiartkowy)</p> <p>ITT (ang. intention-to-treat) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem</p> <p>J-CGIC – <i>Clinical Global Impression of Change</i></p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LCI (ang. lower confidence interval) – dolna granica przedziału ufności</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LOCF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) – analiza populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji</p> <p>LY (ang. Life Years) – lata życia</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic</p> <p>MEM – memantyna</p> <p>MENFIS (ang. <i>Mental Function Impairment Scale</i>) – skala oceny pogorszenia stanu umysłowego</p> <p>miTT – zmodyfikowana populacja oceniana zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – krótka skala oceny stanu umysłowego</p> <p>MRI – rezonans magnetyczny</p> <p>MRS – spektroskopii rezonansu magnetycznego</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NICE – <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i></p> <p>NINCDS-ADRDA – Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych, Komunikacji i Udarów – Stowarzyszenie chorych na chorobę Alzheimera i choroby pokrewne</p> <p>NNT – <i>Number Needed to Treat</i></p> <p>NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych</p> <p>OC (ang. <i>Observed Cases</i>) - populacja pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu i dla których są dostępne pomiary z zakresu skuteczności</p> <p>OPT (ang. <i>Oral Production Test</i>) – test oceny zdolności werbalnych</p> <p>OR_{Peto} (ang. <i>Peto Odds Ratio</i>) – iloraz szans obliczany metodą Peto</p> <p>PBAC – <i>P harmaceutical Benefits Advisory Committee</i></p> <p>PC (ang. <i>Population Compatible</i>) - populacja pacjentów, którzy wypełnili wymagania protokołu badania, poddani analizie</p> <p>PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>) – skala oceny sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności</p> <p>PKB - Produkt Krajowy Brutto</p> <p>PLC – placebo</p> <p>PO – podstawa limitu</p> <p>PP (ang. per protocol) – populacja zgodna z protokołem</p> <p>QALY (ang. Quality-Adjusted Life Years) - Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu</p> <p>RACGP-<i>The Royal Australian College of General Practitioners</i></p> <p>RB (ang. <i>Relative Benefit</i>) – korzyść względna</p> <p>RCT – randomizowane badanie kliniczne</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) – ryzyko względne</p> <p>RUD – <i>Resource Utilization in Dementia</i></p> <p>RYW – rywastygmina</p> <p>SD (ang. <i>Standard Deviation</i>) – odchylenie standardowe</p> <p>SE (ang. <i>Standard Error</i>) – błąd standardowy</p> <p>SIB – <i>Severe Impairment Battery</i></p> <p>SIGN-<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i></p> <p>SIT – <i>Stroop Interference Test</i></p> <p>SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i></p> <p>SMMSE – <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i></p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TK – tomografia komputerowa</p> <p>TMT-PA – <i>Trail Making Test – Part A</i></p> <p>TOP – <i>Toward Optimized Practice</i></p> <p>TPCT – <i>Ten Point Clock-drawing Test</i></p> <p>UCI (ang. upper confidence interval) - Górna granica przedziału ufności</p> <p>UCZ – urzędowa cena zbytu</p> <p>UE – Unia Europejska</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy</p> <p>WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia</p> <p>WLF – wysokość limitu finansowania</p> <p>WMD (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>) – ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"</p> <p>WSFBP-<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i></p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Spis treści

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 7 |
| 2. Problem decyzyjny | 9 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 9 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii | 9 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych | 10 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 10 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 13 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 13 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 13 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 14 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 15 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 15 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 15 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 22 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 22 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 33 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 33 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 33 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 33 |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 34 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 53 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 56 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 56 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 69 |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 78 |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej | 79 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 82 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 82 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 85 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 92 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 93 |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 94 |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 94 |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 95 |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 95 |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 100 |
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej..... | 100 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet | 100 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 101 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 103 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 104 |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 104 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 113 |
| 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet | 113 |
| 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 113 |
| 7. Uwagi do zapisów programu lekowego | 113 |
| 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 113 |
| 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 113 |
| 9.1. Rekomendacje kliniczne | 114 |
| 9.2. Rekomendacje refundacyjne..... | 115 |
| 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji | 115 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 115 |
| 11. Opinie ekspertów..... | 116 |
| 12. Kluczowe informacje i wnioski | 117 |
| 13. Źródła..... | 122 |
| 14. Załączniki | 125 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 12.08.2014 r., MZ-PLR-460-21438-1/MR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Memabix (memantyna), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., EAN: 5909991098636,
- Memabix (memantyna), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 56 szt., EAN: 5909991098643.

Wnioskowane wskazanie: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.



Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

-  – Memabix 10 mg x 28 szt.
-  – Memabix 10 mg x 56 szt.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Adamed Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Adamed Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. – Tormoro,
2. ABDI FARMA, Unipessoal Lda – Memantyna Abdi,
3. Accord Healthcare Limited – Memantine Accord,
4. Actavis Group PTC ehf. – Nemdatine,
5. Biofarm Sp. z o.o. – Biomentin,
6. Consilient Health Ltd. – Marixino,
7. Egis Pharmaceuticals PLC – Memigmin,
8. Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. – Mirvedol,
9. Generics [UK] Ltd. – Memantine Mylan,
10. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. – Mementine Glenmark,
11. H. Lundbeck A/S – Ebixa,
12. Merz Pharmaceuticals GmbH – Axura,
13. Merz Pharmaceuticals GmbH – Memantine Merz,
14. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH – Memantyna NEUROPHARMA,
15. Orion Corporation – Memantine Orion,
16. Pharmathen S.A. – Memantine LEK,
17. POL-NIL S.A. – Merandex,
18. Ratiopharm GmbH – Memantine ratiopharm,
19. Sandoz GmbH – Xapimant,
20. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Memantine Teva,
21. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Polmatine

[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf, <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/>,
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Donepezyl: Accord Healthcare Ltd. – Donepezil Hydrochloride Accord, Actavis Group PTC ehf. – Donecept, Adamed Sp. z o.o. – Ricordo, Apotex Europe B.V. – Apo-Doperil, Biofarm Sp. z o.o. – Cogiton, Biogened S.A – Pezilgen, Bluefish Pharmaceuticals AB – Donepezil Bluefish, Celon Pharma S.A – Donepex, DOLORGIET GmbH & Co. KG – Donenerton, Egis Pharmaceuticals PLC – Alzepezil, Generics [UK] Ltd. – Donegen, Generics [UK] Ltd. – Pamigen, Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. – Cognezil, hameln rds a.s. – Donepezil Hameln, Hikma Farmaceutica S.A. – Altzer, Krka, d.d., Novo mesto – Yasnal, Nucleus ehf. – Donecleus, Orion Corporation – Doneprion, Pfizer Europe MA EEIG – Aricept, Pfizer spol. s r.o. – Aricept, PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. – Donectil, Polfarmex S.A. – Donepezil Polfarmex, Sandoz GmbH – Mensapex, Sanovel Holding B.V. – Donepezil hydrochloride Sanovel, STADA Arzneimittel AG – Donepezil Stada Oro i Donestad, SymPhar Sp. z o.o. – Symepezil, Synthron B.V. – Donethon, Vipharms S.A. – Donesyn, Woerwag Pharma GmbH & Co. KG – Donepegamma, Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A. – Donepezil Polfa Łódź;
2. Rywastygmina: +pharma arzneimittel GmbH – Rivastinorm, 1A Pharma GmbH – Rivastigmine 1 A Pharma, Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. – Resymtia, Actavis Group PTC ehf. – Rivastigmine Actavis, Adamed Sp. z o.o. – Rivaldo TDS, Alvogen IPCo S.a.r.l. – Permente, Apotex Europe B.V. – Rywastygmina Apotex, Aurobindo Pharma (Malta) Limited – Rivastigmine Aurobindo, Biogened S.A – Rivaxon, Blau Farma Group Sp. z o.o. - S.K.A. – Loristiven, CIPLA (UK) Ltd – Rivastigmin Cipla, Farma-Projekt Sp. z o.o. – Rivalong, Genepharma (Europe) Trading Ltd. – Ivagalmin, Health Care Limited – Rivastigmine 3M Health Care Ltd., HEXAL AG – Rivastigmine Hexal, Krka, d.d. – Nimvastid, Mylan S.A.S. – Rivastigmine Mylan, neuraxpharm Arzneimittel GmbH – Rivastigmin NeuroPharma, Novartis Europharm Ltd. – Exelon i Prometax, Orion Corporation – Rivastigmin Orion, Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Rivaldo, pharma arzneimittel GmbH – Rivastigmin +pharma, PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. – Ristidic, Pharmathen S.A. – Kerstipon, Przedsiębiorstwo Farmaceutyczno-Chemiczne "Synteza" Sp. z o.o. – Signelon, ratiopharm GmbH – Rivastigmine-ratiopharm, Sandoz GmbH – Rivastigmine Sandoz, schering-plough s – Rivastigmine Sandoz, STADA Arzneimittel AG – Rivastigmin Stada, SymPhar Sp. z o.o. – Symelon, Synthron B.V. – Rivastigmine Synthron Hispania, Synthron Hispania S.L. – Rivastigmine Synthron Hispania, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Rivastigmine Teva i Rivastigmine Teva Pharma, WELDING GmbH & Co. KG – Rivastigmin Welding i Rivoder, Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy – Riveka, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Rivastin 1,5 mg, Zentiva, k.s. – Evertas

[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf]

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Memabix (memantyna) tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., EAN: 5909991098636 i Memabix (memantyna) tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 56 szt., EAN: 5909991098643 we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, wpłynął do AOTM w dniu 12.08.2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-21438-1/MR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego, Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna, Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna, Stosowanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 09.09.2014 r., znak: AOTM-OT-4350-29(4)/JM/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 10.09.2014 r., znak: MZ-PLR-4610-285/MS/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 02.10.2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 30.09.2014 r. znak: MZ-PLR-4610-443/MS/14, odniesienie się wnioskodawcy do jej uwag względem wymagań minimalnych. Analiza dostarczonego uzupełnienia wnioskodawcy wskazała, że:

- analiza wpływu na budżet nadal nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia). Podane przez wnioskodawcę argumenty nie odnoszą się do ww. zapisów ustawy.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Inne technologie stosowane w danym wskazaniu nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Otępienie (ang. *dementia*) oznacza nabyty deficyt czynności poznawczych w zakresie złożonej uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia się i pamięci, języka, praksi wzrokowo-przestrzennej i związanej z postrzeganiem lub rozumieniem norm społecznych.

Najczęstszą postacią otępienia jest choroba Alzheimera (ChA, ang. *Alzheimer's Disease, AD*), która stanowi od 45% do 50% wszystkich przypadków.

Epidemiologia

Zapadalność na ChA w grupie wiekowej 65-69 lat wynosi 3/1000 pacjentolat, a w przedziale wieku 85-89 lat – 40/1000 pacjentolat. Częstość występowania ChA wśród osób w wieku 65-85 lat podwaja się co około 5 lat. Po 85. rż. odsetek chorych na ChA zmniejsza się na rzecz otępienia naczyniopochodnego.

Etiologia i patogeneza

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

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia ChA należą: wiek, wiek rodziców, samotne życie, brak kontaktów towarzyskich i rodzinnych, uraz głowy, występowanie choroby w rodzinie oraz depresja, natomiast zmniejszających ryzyko zalicza się: estrogeny, leki przeciwzapalne, dłuższy czas nauki oraz palenie papierosów.

Obraz kliniczny

Objawy ChA rozwijają się stopniowo od najwcześniejszych oznak zaburzeń pamięci do głębokiego deficytu poznawczego. Przebieg choroby jest postępujący i nieuchronnie prowadzi do pełnej niepełnosprawności i zgonu. Zdarzają się niekiedy okresy stacjonarne, wówczas zaburzenia poznawcze nie narastają przez rok lub dwa, jednak potem zazwyczaj ulegają dalszemu pogorszeniu.

Opis objawów klinicznych i przebieg choroby szczegółowo przedstawia Skala Ogólnej Deorientacji (ang. *Global Deterioration Scale; GDS*), którą powszechnie używana do określania stopnia zaawansowania ChA. Powyższą skalę przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Skala Ogólnej Deterioracji (GDS).

| Stopień zaawansowania | Opis |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brak zaburzeń poznawczych | Brak subiektywnych (zgłaszanych przez pacjenta) i obiektywnych (stwierdzanych w badaniu klinicznym) objawów zaburzeń pamięci. |
| Bardzo łagodne zaburzenia poznawcze | Chory skarży się na pogorszenie pamięci, najczęściej zgłasza, że zapomina gdzie położył dobrze znane przedmioty lub nie może przypomnieć dobrze znanych nazw. Nie ma obiektywnych zaburzeń pamięci w badaniu klinicznym. Nie ma obiektywnie potwierdzonych trudności w pracy i kontaktach społecznych. Niepokój chorego jest proporcjonalny do zaburzeń. |
| Łagodne zaburzenia poznawcze | Najwcześniejsze stadium, kiedy ubytki czynności poznawczych stają się wyraźnie widoczne. Występuje ≥ 1 z następujących objawów: - chory może się zgubić, podróżując do nieznanego sobie miejsc, - współpracownicy zauważają, że gorzej wykonuje swoje zadania w pracy, - ma widoczne dla najbliższego otoczenia trudności w dobieraniu słów i przypominaniu sobie nazwisk, - zapamiętuje stosunkowo mało informacji z przeczytanego rozdziału, - ma trudności z zapamiętaniem nazwisk dopiero poznanych osób, - może zgubić albo odłożyć w niewłaściwym miejscu wartościowe przedmioty, - ma wykrywalne w testach klinicznych zaburzenia uwagi. Obiektywne stwierdzenie zaburzeń pamięci możliwe jest dopiero w toku bardzo szczegółowego badania. Gorsze wykonywanie trudnych zadań zawodowych i społecznych. Chory zaczyna się wypierać występowania zaburzeń. Objawy powodują niewielki lub umiarkowany lęk pacjenta. |
| Umiarkowane zaburzenia | Dokładne badanie ujawnia wyraźne ubytki czynności poznawczych. Obserwuje się następujące zaburzenia: |

| | |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| poznawcze | <p>- pogorszenie orientacji w aktualnych wydarzeniach,</p> <p>- ubytki pamięci dotyczące wydarzeń z osobistej historii chorego,</p> <p>- zaburzenia uwagi ujawniające się w czasie seryjnego odejmowania (odejmowanie po 7 od 100: 93, 86, 79, 72,65 itd.)</p> <p>- zmniejszenie zdolności samodzielnego podróżowania i zarządzania własnymi finansami.</p> <p>Zwykle nie stwierdza się zaburzeń dotyczących:</p> <p>- orientacji co do czasu i osoby,</p> <p>- rozpoznawania znanych pacjentowi miejsc i twarzy,</p> <p>- podróżowania do znanych miejsc.</p> <p>Niemożliwość wykonywania złożonych zadań.</p> <p>Wypieranie zaburzeń stanowi podstawowy mechanizm obronny.</p> <p>Blednący (coraz bardziej obojętny) afekt i ucieczka od wyzwań.</p> |
| Umiarkowanie głębokie zaburzenia poznawcze | <p>Chory nie jest zdolny do samodzielnej egzystencji.</p> <p>W czasie badania nie może sobie przypomnieć faktów z przeszłości, które kiedyś były dla niego bardzo ważne (np. znanego wiele lat wcześniej adresu lub numeru telefonu, nazwisk nauczycieli ze szkoły średniej).</p> <p>Czasami występują zaburzenia w ocenie czasu (daty, dnia tygodnia, pory roku) lub miejsca. Wykształcone osoby mogą mieć trudności w odejmowaniu od 40 po 4 lub od 20 po 2.</p> <p>Chory pamięta jeszcze wiele kluczowych faktów dotyczących samego siebie i innych osób.</p> <p>Chory niezmiennie pamięta swoje imię i przeważnie pamięta imiona współmałżonka i dzieci.</p> <p>Nie wymaga pomocy w myciu się i jedzeniu, ale może mieć, stosownie do okoliczności, trudności we właściwym doborze ubrania.</p> |
| Głębokie zaburzenia poznawcze | <p>Chory niekiedy zapomina imię współmałżonka, od którego, jako opiekuna, jest już w pełni uzależniony.</p> <p>Prawie zupełnie nie ma rozeznania w aktualnych wydarzeniach i przeżytych doświadczeniach.</p> <p>Zachowuje jedynie śladową pamięć przeszłości.</p> <p>Praktycznie nie posiada wiedzy o otoczeniu i czasie (roku kalendarzowym, porze roku itd.). Potrzebuje często pomocy w codziennych czynnościach (może np. przestać kontrolować zwieracze).</p> <p>Wymaga opieki w czasie podróży, ale niekiedy może być w stanie podróżować do znanych sobie miejsc.</p> <p>Rytm dobowy jest często zaburzony.</p> <p>Prawie zawsze przypomina sobie swoje imię.</p> <p>Czasami odróżnia znane osoby ze swojego otoczenia od nieznanomych.</p> <p>Pojawiają się zmiany osobowości i zaburzenia emocjonalne; są one dość znamienne i obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zachowania wynakające z urojeń (może np. oskarżać współmałżonka o oszustwo, rozmawiając z nieistniejącymi postaciami z otoczenia lub własnym odbiciem w lustrze, wykazywać zachowania natrętne, takie jak ciągle mycie rąk), - lęk, pobudzenie, niekiedy niewystępujące wcześniej zachowania agresywne, apatia i utrata napędu życiowego, - niemożność skupienia myśli wystarczająco długo, aby zaplanować celowe działanie. |
| Bardzo głębokie zaburzenia poznawcze (ciężkie otępienie) | <p>Utrata wszystkich zdolności werbalnych.</p> <p>Początkowo pacjent potrafi jeszcze wypowiedzieć kilka słów lub proste zdania, ale tylko o przybliżonym znaczeniu; później wydaje tylko pojedyncze dźwięki.</p> <p>Zupełne nietrzymanie moczu.</p> <p>Wymaga pomocy w myciu i karmieniu.</p> <p>Utrata zdolności ruchowych (pacjent m.in. przestaje chodzić).</p> <p>Głębokie zaburzenie czynności wykonawczych.</p> <p>Objawy neurologiczne świadczące o uogólnionym uszkodzeniu kory mózgowej.</p> |

Diagnostyka

W diagnostyce choroby Alzheimera stosuje się badania neuroobrazowe oraz badania genetyczne. Cechy kliniczne otępienia alzheimerowskiego muszą spełniać kryteria rozpoznania tej choroby: DSM-III-R (identyczne z DSM IV) lub NINCDS-ADRDA.

Poniżej podano kryteria diagnostyczne otępienia typu alzheimerowskiego według DSM-IV:

1. Rozwój licznych deficytów poznawczych przejawiających się przez:
 - a. Zaburzenia pamięci (osłabiona zdolność do uczenia się nowych albo przypominania poprzednio wyuczonych informacji);
 - b. Obecność jednego lub więcej z następujących objawów:
 - i. afazja,
 - ii. apraksja,
 - iii. agnozja,
 - iv. zaburzenia działań wykonawczych (planowanie, organizacja, abstrakcja);

2. Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 powodują znaczące zaburzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego i wykazują znaczące pogorszenie w porównaniu z poprzednim poziomem funkcjonowania;
3. Przebieg charakteryzuje się stopniowym początkiem i ciągłym narastaniem zaburzeń poznawczych;
4. Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 nie są spowodowane żadną z wymienionych przyczyn:
 - a. Inne stany OUN powodujące deficyty pamięci i poznawania (otępienie naczyniopochodne, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, krwaki, wodogłowie normotensyjne, guz),
 - b. Choroby układowe, o których wiadomo, że są przyczyną otępienia (niedoczynność tarczycy, awitaminoza B12, niedobór kwasu foliowego, niacyny, hiperkalcemia, kiła OUN, HIV),
 - c. Stany spowodowane substancjami toksycznymi;
5. Deficyt poznawczy nie występuje równolegle z zaburzeniami świadomości;
6. Zaburzenie nie może być lepiej opisane przez choroby z osi I 290.13/290.21 z nastrojem depresyjnym, jeśli nastrój depresyjny (włączając w to spełnione kryteria dla fazy depresji endogennej) jest dominującym objawem.

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

| Kryteria kliniczne prawdopodobnego rozpoznania choroby Alzheimera |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • otępienie udokumentowane obiektywnie w badaniu klinicznym za pomocą takich skal, jak: krótka skala oceny stanu psychicznego (MMSE) lub skala otępienia Blessed'a, oraz potwierdzone w badaniu neuropsychologicznym, • ubytki w zakresie ≥ 2 czynności poznawczych, • postępujące zaburzenia pamięci i innych czynności poznawczych, • brak zaburzeń świadomości, • początek zachorowania w wieku 40-90 lat, najczęściej po 65. roku życia, • brak chorób ogólnoustrojowych oraz innych chorób mózgu zadowalająco tłumaczących objawy występujące u pacjenta. <p>Za ustaleniem prawdopodobnego rozpoznania ChA przemawiają dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postępujące zaburzenia wyższych czynności nerwowych (takie jak afazja, apraksja i agnozja), • zaburzenie aktywności życia codziennego i zmiana wzorców zachowania, • występowanie podobnych zaburzeń u innych członków rodziny, szczególnie jeżeli były potwierdzone neuropatologicznie, • badania laboratoryjne: prawidłowy wynik analizy płynu mózgowo-rdzeniowego, prawidłowy zapis EEG lub nieswoiste zmiany (np. czynność wolna), zanik mózgu w TK z progresją zmian udokumentowaną w kolejnych badaniach. <p>U chorych z prawdopodobnym rozpoznaniem ChA mogą także występować, po wykluczeniu innych przyczyn otępienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • okres stabilizacji objawów przy postępującym przebiegu choroby, • objawy towarzyszące: przygnębienie, bezsenność, nietrzymanie afektu, złudzenia, omamy, urojenia, myśli katastroficzne, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia seksualne, zmniejszenie masy ciała, • inne zaburzenia neurologiczne, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby, takie jak: objawy ruchowe (zwiększenie napięcia mięśniowego, mioklonie, zaburzenia chodu) i napady padaczkowe, • prawidłowy obraz mózgu w TK. <p>Objawy przemawiające przeciwko prawdopodobnemu rozpoznaniu ChA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nagły początek (sugerujący udar mózgu), • ogniskowe objawy neurologiczne (np. niedowład połowiczny, zaburzenia czucia, ubytki w polu widzenia i zaburzenia koordynacji) występujące we wczesnym okresie choroby, • napady padaczkowe lub zaburzenia chodu na początku lub we wczesnym okresie choroby. |
| Kryteria kliniczne możliwego rozpoznania choroby Alzheimera |
| <ul style="list-style-type: none"> • zespół otępienny, którego nie można zadowalająco wyjaśnić innymi chorobami neurologicznymi, psychicznymi i ogólnoustrojowymi, <p>Jeżeli początek, objawy kliniczne i przebieg choroby są nietypowe, również należy ustalić możliwe rozpoznanie ChA. Współistnienie innych chorób mogących powodować otępienie nie wyklucza możliwego rozpoznania ChA, jeżeli nie tłumaczą one zadowalająco występujących u chorego objawów.</p> <p>Zaleca się stosowanie tego rozpoznania w badaniach naukowych w przypadku stopniowego narastania znacznego ubytku jednej czynności poznawczej niewytłumaczonego zadowalająco innymi przyczynami.</p> |
| Kryteria kliniczne pewnego rozpoznania choroby Alzheimera |
| <ul style="list-style-type: none"> • spełnione kryteria kliniczne prawdopodobnego rozpoznania ChA i typowe zmiany (blaszki starcze, zwyrodnienie włóknkowe) stwierdzone w badaniu histologicznym wycinków mózgu (uzyskanych przyżyciowo drogą biopsji lub pośmiertnie). |

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

Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem leczenia ChA jest maksymalizacja zdolności pacjenta do funkcjonowania w życiu codziennym, utrzymanie jakości życia, spowolnienie progresji objawów oraz leczenie depresji i zachowań agresywnych.

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

W leczeniu choroby Alzheimera stosuje się między innymi leczenie poprawiające sprawność poznawczą:

- 1) inhibitory cholinesterazy (głównie w początkowym okresie choroby):
 - a) chlorowodorek donepezylu, rywastygmina,
 - b) galantamina.
- 2) memantyna (antagonista receptora NMDA), która jest stosowana głównie w umiarkowanym i dużym stopniu zaawansowania choroby.

Oprócz powyższych metod stosuje się leczenie przeciwdepresyjne, leczenie przeciwpsychotyczne oraz leczenie pobudzenia i niepokoju psychoruchowego

Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma przebieg postępujący i trwa 8-20 lat. Postęp choroby (pogarszanie się czynności poznawczych) jest nieuchronny. Przebieg choroby został przedstawiony w tabeli 1 [Szczeklik 2014].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [zlecenie MZ, ChPL Memabix].

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13 | <ul style="list-style-type: none"> • Memabix, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., EAN: 5909991098636, • Memabix, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 56 szt., EAN: 5909991098643. |
| Substancja czynna | memantyna |
| Droga podania | doustna |
| Mechanizm działania | Memantyna jest zależnym od potencjału, o średnim powinowactwie, niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonego stężenia glutaminianu, które może prowadzić do zaburzenia czynności neuronów. |

Oprócz wnioskowanej dawki i wielkości opakowań produktu leczniczego Memabix do obrotu dopuszczono także tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej w dawce 10 mg po 7 szt. oraz 5 mg, 15 mg i 20 mg po 7 szt., 28 szt. i 56 szt., a także roztwór doustny 10 mg/ml, 1 butelka po 100 ml (który jest przedmiotem AWA nr AOTM-OT-4350-31/2014) i 1 butelka po 50 ml [<http://pozwolenia.urpl.gov.pl/> data dostępu 08.10.2014 r.].

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Memabix].

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Procedura rejestracyjna | niecentralna |
| 1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 15.01.2014 r. |
| 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu | 15.01.2014 r. |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu | Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera. Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy osoba sprawująca opiekę, zapewni stały nadzór nad przyjmowaniem produktu leczniczego przez pacjenta. Należy regularnie oceniać tolerancję i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i |

| | |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub pacjent nie toleruje leczenia.</p> <p>Dawkowanie: maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w ciągu pierwszych 3 tygodni, dawkę należy zwiększać stopniowo, o 5 mg co tydzień, do chwili osiągnięcia dawki podtrzymującej, zgodnie z następującym schematem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tydzień (dzień 1-7): pacjent powinien przyjmować 1 tabl. 5 mg/dobę przez 7 dni. 2. tydzień (dzień 8-14): pacjent powinien przyjmować 1 tabl. 10 mg/dobę przez 7 dni. 3. tydzień (dzień 15-21): pacjent powinien przyjmować 1 tabl. 15 mg/dobę przez 7 dni. 4. tydzień i kolejne: pacjent powinien przyjmować 1 tabl. 20 mg na dobę. <p>Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.</p> <p>Memabix nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego | Brak. |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. |
| Lek sierocy (TAK/NIE) | NIE |

Produkt leczniczy Memabix nie został zatwierdzony przez FDA [<http://www.fda.gov/> data dostępu 08.10.2014 r.].

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek o objęcie refundacją].

| | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Cena zbytu netto | <p>■ – Memabix 10 mg x 28 szt.</p> <p>■ – Memabix 10 mg x 56 szt.</p> |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek dostępny w aptece na receptę |
| Poziom odpłatności | 30% |
| Grupa limitowa | nowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | nie przedstawiono. |

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu choroba Alzheimera [opracowanie własne].

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-----------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Europa | EFNS, 2010 | Stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy jest rekomendowane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim, umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Memantyna jest rekomendowana wyłącznie względem ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W chorobie Alzheimera można również stosować witaminę E i miłorząb japoński (Ginkgo biloba). Natomiast stosowanie innych leków, takich jak: piracetam, nicergolina, selegilina, winpocetyna, pentoksyfilina; nie jest zalecane. Większa skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii jest dotychczas niepotwierdzona. |
| Wielka Brytania | NICE, 2011 | Trzy inhibitory acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina oraz rywastygmina) są rekomendowane jako opcje w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym do umiarkowanego nasilenia. Memantyna jest rekomendowana jako opcja w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do przyjmowania inhibitorów AChE oraz o ciężkim nasileniu. |
| | BAP, 2010 | Inhibitory acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina oraz rywastygmina) są rekomendowane w lekkim lub umiarkowanym nasileniu choroby, natomiast memantyna zalecana jest w terapii umiarkowanego lub ciężkiego stadium choroby Alzheimera. Większa skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii jest dotychczas niepotwierdzona. |
| Szkocja | SIGN, 2006 | Donepezyl, galantamina oraz rywastygmina okazują się korzystne w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym do umiarkowanego nasilenia. Brak jest wystarczających dowodów na rekomendację memantyny w leczeniu chorych na demencję. |
| Szwecja | Socialstyrelsen, 2010 | U osób z chorobą Alzheimera o łagodnym do umiarkowanego nasilenia z lub bez udaru naczyniowego mózgu zaleca się leczenie jednym z inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina). Są one również rekomendowane w chorobie Alzheimera o ciężkim nasileniu. Leczenie memantyną zalecane jest przy chorobie Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu. W przypadku choroby Alzheimera o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia zaleca się dodanie memantyny do terapii donepezylem. W przypadku łagodnej do umiarkowanej demencji spowodowanej chorobą Alzheimera zaleca się leczenie miłorzębem japońskim. |
| Kanada | CFP, 2014 | Inhibitory acetylocholinesterazy są rekomendowane jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera z elementem choroby naczyniowo-mózgowej. Wszystkie trzy inhibitory ChE prezentowały efektywność w chorobie Alzheimera o łagodnym do ciężkiego nasilenia. Badanie kliniczne z inhibitorami ChE jest rekomendowane dla większości pacjentów z chorobą Alzheimera. Terapia skojarzona złożona z inhibitora acetylocholinesterazy i memantyny jest racjonalna (ze względu na różne mechanizmy działania) i wydaje się być bezpieczna. Brak jest jednak dowodów na rekomendację za lub przeciw takiemu leczeniu. |
| | AHS, 2012 | Stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) jest zalecane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, a antagonisty receptora NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy) - memantyny w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Memantyna nie jest zalecana do stosowania w łagodnym stadium choroby. Terapia skojarzona inhibitora cholinesterazy z memantyną w leczeniu ChA jest racjonalne z punktu widzenia mechanizmu działania, jednak brak jest wystarczających dowodów potwierdzających większą skuteczność tego leczenia od monoterapii. |
| | TOP, 2009 | Stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy jest zalecane we wczesnych stadiach choroby Alzheimera. Dodatkowo wytyczne podkreślają, że obecnie dane dotyczące tych leków pozwalają na ich stosowanie również w stadiach umiarkowanych, jak i ciężkich. Memantyna nie hamuje progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, ale poprawia wyniki w ocenie funkcjonowania, poznawczej oraz ogólnej. Memantyna zalecana jest do stosowania w monoterapii lub terapii skojarzonej z inhibitorem acetylocholinesterazy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| USA | AAFP, 2011 | Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) jest zalecane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, ale wskazano na ich umiarkowaną skuteczność oraz na występowanie działań niepożądanych w trakcie terapii. Leczenie skojarzone z zastosowaniem inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny powinno być rozważone u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |

| | | |
|-----------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | APA, 2007 | Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) jest rekomendowane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, mogą być one również pomocne w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu. Natomiast, memantyna jest rekomendowana w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Stosowanie memantyny można też rozważyć u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym nasileniu. |
| | AAN, 2001 | Inhibitory acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) są zalecane u pacjentów o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera. Nie odniesiono się do stosowania memantyny w leczeniu ChA. W celu spowolnienia progresji ChA można stosować witaminę E. Ponadto w terapii ChA można także podawać leki przeciwpsychotyczne i antydepresanty. |
| Australia | RACGP, 2012 | Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina, rywastygmina) jest zalecane w przypadku lekkiego lub umiarkowanego nasilenia choroby, a w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia choroby Alzheimera rekomendowane jest podanie inhibitora NMDA (memantyny). |
| Świat | WSFBP, 2011 | Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy oraz memantyny jest rekomendowane w leczeniu choroby Alzheimera, ale leczenie farmakologiczne jedynie w umiarkowanym stopniu zmniejsza objawy choroby w porównaniu do placebo. Terapia skojarzona może być korzystna ze względu na synergistycznie działanie leków o różnych mechanizmach działania. |

W wyniku przeszukania przez AOTM stron instytucji HTA oraz stowarzyszeń zajmujących się chorobą Alzheimera odnaleziono 13 wytycznych klinicznych. Donepezyl, galantamina oraz rywastygmina są rekomendowane w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym i umiarkowanym nasileniu we wszystkich wytycznych. Te leki są również zalecane w chorobie Alzheimera o ciężkim nasileniu w 4 z nich. 11 wytycznych zaleca stosowanie memantyny w chorobie Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Spośród tych wytycznych dwie (Socialstyrelsen 2010, CFP 2014) rekomendują leczenie memantyną również w chorobie Alzheimera o łagodnym nasileniu. Ponadto 2 wytyczne zalecają stosowanie: witaminy E (EFNS 2010, AAN 2001) i miłorzębu japońskiego (EFNS 2010, Socialstyrelsen 2010). Natomiast 1 wytyczna rekomenduje użycie leków przeciwpsychotycznych oraz antydepresantów w terapii choroby Alzheimera (AAN 2001), a inna nie zaleca stosowania tych leków (EFNS 2010). 7 wytycznych porusza kwestie stosowania terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem acetylocholinesterazy, w tym 4 z nich stwierdzają, że brak jest wystarczających dowodów na jej rekomendowanie, a 3 z nich (TOP 2009, AAFP 2011, WSFBP 2011) zalecają stosowania tej terapii skojarzonej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie choroby Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.


| Ekspert | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz | Rywastygmina | W wybranych grupach chorych produkty lecznicze w postaci tabletek doustnych. | Rywastygmina | Wszystkie stosowane produkty lecznicze mają podobną skuteczność. | Zarówno inhibitory acetylocholinesterazy jak również memantyna są rekomendowane. |
|  | „Ok. 1500 osób może przyjmować jednocześnie memantynę i inhibitory acetylocholinesterazy, częściej w fazie umiarkowanej” | „Chorzy z objawami psychiatrycznymi na pewno łatwiej przyswoją lek w postaci szybko rozpuszczającej się tabletki albo roztworu” | „Najtańsze są postaci generyczne donepezylu- z refundacją: kilkanaście PLN” | „Rekomendacje EFNS, NIA z roku 2010 i 2011, nie ma wyraźnych rekomendacji co do terapii łącznej: memantyna + inhibitor acetylocholinoliny lub monoterapii” | „Żadna technologia nie jest szczególnie i wyłącznie rekomendowana przez EFNS ani NIA” |

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu wg aktualnego obwieszczenia MZ.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | EAN | Grupa limitowa | UCZ | CD | WLF | Wskazania objęte refundacją | PO | WDŚ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym | | | | | | | | | | |
| Donepezyl | Apo-Doperil, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. | 5909990770038 | 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera | 22,03 | 27,86 | 19,84 | Choroba Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona | 30% | 13,97 |
| | Apo-Doperil, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990770045 | | 30,51 | 39,39 | 39,39 | | 30% | 11,82 |
| | Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909991024413 | | 39,96 | 49,31 | 39,67 | | 30% | 21,54 |
| | Cogiton 5, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909991024314 | | 27,00 | 33,08 | 19,84 | | 30% | 19,19 |
| | Cognezil, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990657339 | | 25,92 | 31,95 | 19,84 | | 30% | 18,06 |
| | Cognezil, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990657346 | | 33,48 | 42,5 | 39,67 | | 30% | 14,73 |
| | Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg | 28 tabl. | 5909990798964 | | 25,92 | 31,95 | 19,84 | | 30% | 18,06 |
| | Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 28 tabl. | 5909990799053 | | 33,48 | 42,5 | 39,67 | | 30% | 14,73 |
| | Donecept, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990689781 | | 26,89 | 32,96 | 19,84 | | 30% | 19,07 |
| | Donecept, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990689873 | | 30,78 | 39,67 | 39,67 | | 30% | 11,9 |
| | Donectil, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. | 5909990683581 | | 24,84 | 30,81 | 19,84 | | 30% | 16,92 |
| | Donectil, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990683666 | | 29,92 | 38,77 | 38,77 | | 30% | 11,63 |
| | Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg | 30 tabl. | 5909990851478 | | 28,67 | 35,06 | 21,25 | | 30% | 20,19 |
| | Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 30 tabl. | 5909990851492 | | 30,74 | 39,97 | 39,97 | | 30% | 11,99 |
| | Donepex, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. | 5909991055912 | | 32,40 | 38,75 | 19,84 | | 30% | 24,86 |
| | Donepex, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909991056018 | | 43,20 | 52,71 | 39,67 | | 30% | 24,94 |
| | Donepezil Bluefish, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. | 5909990814077 | | 23,22 | 29,11 | 19,84 | | 30% | 15,22 |
| | Donepezil Bluefish, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990814138 | | 34,56 | 43,64 | 39,67 | | 30% | 15,87 |
| | Donepezil Polfarmex, tabl., 5 mg | 28 tabl. | 5909990877553 | | 16,04 | 21,57 | 19,84 | | 30% | 7,68 |
| Donepezil Polfarmex, tabl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990877669 | 32,08 | 41,04 | 39,67 | 30% | 13,27 | | | |
| Doneprion, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. | 5909990776870 | 28,08 | 34,21 | 19,84 | 30% | 20,32 | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| Donepezyl | Doneprion, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990776900 | 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera | 33,48 | 42,5 | 39,67 | Choroba Alzheimera; ośpienie z ciałami Lewy'ego; ośpienie w przebiegu choroby Parkinsona | 30% | 14,73 |
| | Donestad, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. | 5909990800308 | | 15,66 | 21,17 | 19,84 | | 30% | 7,28 |
| | Donestad, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990800353 | | 31,32 | 40,24 | 39,67 | | 30% | 12,47 |
| | Donesyn, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990657353 | | 32,18 | 38,52 | 19,84 | | 30% | 24,63 |
| | Donesyn, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990657360 | | 37,8 | 47,04 | 39,67 | | 30% | 19,27 |
| | Pamigen, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990726929 | | 15,66 | 21,17 | 19,84 | | 30% | 7,28 |
| | Pamigen, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990726936 | | 31,32 | 40,24 | 39,67 | | 30% | 12,47 |
| | Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg | 28 tabl. | 5909990798933 | | 25,38 | 31,38 | 19,84 | | 30% | 17,49 |
| | Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 28 tabl. | 5909990798940 | | 31,32 | 40,24 | 39,67 | | 30% | 12,47 |
| | Symepezil, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. | 5909990662104 | | 24,73 | 30,7 | 19,84 | | 30% | 16,81 |
| | Symepezil, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990662203 | | 29,7 | 38,54 | 38,54 | | 30% | 11,56 |
| | Yasnal, tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990993215 | | 21,6 | 27,41 | 19,84 | | 30% | 13,52 |
| | Yasnal, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990993314 | | 32,02 | 40,97 | 39,67 | | 30% | 13,2 |
| | Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg | 28 tabl. | 5909990850075 | | 27 | 33,08 | 19,84 | | 30% | 19,19 |
| Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 28 tabl. | 5909990850204 | 32,01 | 40,96 | 39,67 | 30% | 13,19 | | | |
| Rywastygmina | Evertas, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h | 30 szt. | 5909991078386 | 64,8 | 72,06 | 15,44 | Choroba Alzheimera | 30% | 61,25 | |
| | Evertas, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h | 30 szt. | 5909991078454 | 140,4 | 153,82 | 31,88 | | 30% | 131,5 | |
| | Exelon, system transdermalny, 4,6 mg/24h | 30 sasz. | 5909990066704 | 240,88 | 256,95 | 15,44 | | 30% | 246,14 | |
| | Exelon, system transdermalny, 9,5 mg/24h | 30 sasz. | 5909990066766 | 240,88 | 259,33 | 31,88 | | 30% | 237,01 | |
| | Exelon, roztwór doustny, 2 mg/ml | 120 ml | 5909990454310 | 193,74 | 209,39 | 28,34 | Choroba Alzheimera; ośpienie z ciałami Lewy'ego | 30% | 189,55 | |
| | Exelon, system transdermalny, 13,3 mg/24h | 30 sasz. | 5909991032609 | 267,65 | 288,98 | 44,63 | Choroba Alzheimera | 30% | 257,74 | |
| | Nimvastid, kaps. twarde, 1,5 mg | 28 kaps. | 5909990700646 | 18,36 | 20,9 | 4,96 | Choroba Alzheimera; ośpienie z ciałami Lewy'ego | 30% | 17,43 | |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|-------|-------------------------------------------------|-----|-------|
| Rywastygmina | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1,5 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990700660 | 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera | 18,36 | 20,9 | 4,96 | Choroba Alzheimera; ośpienie z ciałami Lewy'ego | 30% | 17,43 |
| | Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg | 28 kaps. | 5909990700684 | | 22,68 | 26,73 | 9,92 | | 30% | 19,79 |
| | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg | 28 tabl. | 5909990700691 | | 22,68 | 26,73 | 9,92 | | 30% | 19,79 |
| | Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg | 56 kaps. | 5909990700707 | | 45,36 | 52,36 | 19,84 | | 30% | 38,47 |
| | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg | 56 tabl. | 5909990700721 | | 40,93 | 47,71 | 19,84 | | 30% | 33,82 |
| | Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. | 5909990700738 | | 33,48 | 39,07 | 14,88 | | 30% | 28,65 |
| | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg | 28 tabl. | 5909990700745 | | 33,48 | 39,07 | 14,88 | | 30% | 28,65 |
| | Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 kaps. | 5909990700752 | | 66,96 | 76,45 | 29,75 | | 30% | 55,63 |
| | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg | 56 tabl. | 5909990700769 | | 61,45 | 70,66 | 29,75 | | 30% | 49,84 |
| | Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. | 5909990700790 | | 45,36 | 52,36 | 19,84 | | 30% | 38,47 |
| | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg | 28 tabl. | 5909990700806 | | 45,36 | 52,36 | 19,84 | | 30% | 38,47 |
| | Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg | 56 kaps. | 5909990700844 | | 90,72 | 102,61 | 39,67 | | 30% | 74,84 |
| | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg | 56 tabl. | 5909990700851 | | 81,97 | 93,42 | 39,67 | | 30% | 65,65 |
| | Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg | 28 kaps. | 5909990782048 | | 11,5 | 13,71 | 4,96 | | 30% | 10,24 |
| | Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg | 56 kaps. | 5909990782055 | | 23 | 27,07 | 9,92 | | 30% | 20,13 |
| | Ristidic, kaps. twarde, 3 mg | 28 kaps. | 5909990782079 | | 23 | 27,07 | 9,92 | | 30% | 20,13 |
| | Ristidic, kaps. twarde, 3 mg | 56 kaps. | 5909990782086 | | 46,01 | 53,04 | 19,84 | | 30% | 39,15 |
| | Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. | 5909990782147 | | 34,45 | 40,09 | 14,88 | | 30% | 29,67 |
| | Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 kaps. | 5909990782154 | | 68,9 | 78,49 | 29,75 | | 30% | 57,67 |
| | Ristidic, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. | 5909990782178 | | 46,01 | 53,04 | 19,84 | | 30% | 39,15 |
| Ristidic, kaps. twarde, 6 mg | 56 kaps. | 5909990782185 | 92,02 | 103,97 | 39,67 | 30% | 76,2 | | | |
| Rivaldo, kaps. twarde, 3 mg | 56 kaps. | 5909990816255 | 42,12 | 48,96 | 19,84 | 30% | 35,07 | | | |
| Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. | 5909990816262 | 31,59 | 37,09 | 14,88 | 30% | 26,67 | | | |

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|-------|-----------------------------------------------------|-----|-------|
| Rywastygmina | Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 kaps. | 5909990816279 | 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera | 63,18 | 72,48 | 29,75 | Choroba Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego | 30% | 51,66 |
| | Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. | 5909990816286 | | 42,12 | 48,96 | 19,84 | | 30% | 35,07 |
| | Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg | 56 kaps. | 5909990816293 | | 84,24 | 95,8 | 39,67 | | 30% | 68,03 |
| | Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 1,5 mg | 28 szt. | 5909990982981 | | 7,55 | 9,55 | 4,96 | | 30% | 6,08 |
| | Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg | 28 szt. | 5909990983162 | | 15,11 | 18,79 | 9,92 | | 30% | 11,85 |
| | Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg | 56 szt. | 5909990983179 | | 30,23 | 36,47 | 19,84 | | 30% | 22,58 |
| | Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 szt. | 5909990983308 | | 22,67 | 27,72 | 14,88 | | 30% | 17,3 |
| | Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 szt. | 5909990983322 | | 45,35 | 53,76 | 29,75 | | 30% | 32,94 |
| | Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg | 28 szt. | 5909990983506 | | 30,23 | 36,47 | 19,84 | | 30% | 22,58 |
| | Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg | 56 szt. | 5909990983544 | | 60,47 | 70,84 | 39,67 | | 30% | 43,07 |
| | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 1,5 mg | 28 kaps. | 5909990778898 | | 11,56 | 13,76 | 4,96 | | 30% | 10,29 |
| | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg | 28 kaps. | 5909990778935 | | 23,11 | 27,19 | 9,92 | | 30% | 20,25 |
| | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg | 56 kaps. | 5909990778942 | | 46,22 | 53,27 | 19,84 | | 30% | 39,38 |
| | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. | 5909990778966 | | 34,67 | 40,32 | 14,88 | | 30% | 29,9 |
| | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 kaps. | 5909990778973 | | 69,34 | 78,95 | 29,75 | | 30% | 58,13 |
| | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. | 5909990778997 | | 46,22 | 53,27 | 19,84 | | 30% | 39,38 |
| | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg | 56 kaps. | 5909990779000 | | 92,45 | 104,42 | 39,67 | | 30% | 76,65 |
| | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 1,5 mg | 28 kaps. | 5909990886258 | | 11,56 | 13,76 | 4,96 | | 30% | 10,29 |
| | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg | 28 kaps. | 5909990886296 | | 23,11 | 27,19 | 9,92 | | 30% | 20,25 |
| | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg | 56 kaps. | 5909990886302 | | 46,22 | 53,27 | 19,84 | | 30% | 39,38 |
| Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. | 5909990886364 | 34,67 | 40,32 | 14,88 | 30% | 29,9 | | | |
| Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 kaps. | 5909990886371 | 69,34 | 78,95 | 29,75 | 30% | 58,13 | | | |
| Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. | 5909990886401 | 46,22 | 53,27 | 19,84 | 30% | 39,38 | | | |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------|-----------------------------------------------------|--------------------|--------|
| Rywastygmina | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg | 56 kaps. | 5909990886425 | 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera | 92,44 | 104,41 | 39,67 | Choroba Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego | 30% | 76,64 |
| | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 1,5 mg | 28 kaps. (blis.) | 5909990803156 | | 10,26 | 12,39 | 4,96 | | 30% | 8,92 |
| | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg | 28 kaps. (blis.) | 5909990803545 | | 15,12 | 18,8 | 9,92 | | 30% | 11,86 |
| | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg | 56 kaps. (blis.) | 5909990803569 | | 30,24 | 36,48 | 19,84 | | 30% | 22,59 |
| | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. (blis.) | 5909990803781 | | 22,68 | 27,73 | 14,88 | | 30% | 17,31 |
| | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 kaps. (blis.) | 5909990803804 | | 45,36 | 53,77 | 29,75 | | 30% | 32,95 |
| | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. (blis.) | 5909990804085 | | 30,24 | 36,48 | 19,84 | | 30% | 22,59 |
| | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg | 56 kaps. (blis.) | 5909990804108 | | 60,48 | 70,85 | 39,67 | | 30% | 43,08 |
| | Rivastigmine Mylan, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h | 30 szt. | 5909991078294 | | 69,41 | 76,9 | 15,44 | Choroba Alzheimera | 30% | 66,09 |
| | Rivastigmine Mylan, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h | 30 szt. | 5909991078348 | | 143,31 | 156,88 | 31,88 | | 30% | 134,56 |
| | Rivastigmine Teva, roztwór doustny, 2 mg/ml | 120 ml (but.) | 5909990764143 | | 79,53 | 89,47 | 28,34 | Choroba Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego | 30% | 69,63 |
| | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg | 28 kaps. | 5909990866304 | | 23,11 | 27,19 | 9,92 | | 30% | 20,25 |
| | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg | 56 kaps. | 5909990866366 | | 46,22 | 53,27 | 19,84 | | 30% | 39,38 |
| | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. | 5909990866397 | | 33,48 | 39,07 | 14,88 | | 30% | 28,65 |
| | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg | 56 kaps. | 5909990866427 | | 66,96 | 76,45 | 29,75 | | 30% | 55,63 |
| | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. | 5909990866458 | | 42,66 | 49,52 | 19,84 | | 30% | 35,63 |
| | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg | 56 kaps. | 5909990866472 | | 85,32 | 96,94 | 39,67 | | 30% | 69,17 |
| | Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h | 30 szt. | 5909991067632 | | 143,36 | 156,93 | 31,88 | | Choroba Alzheimera | 30% |
| | Symelon, kaps. twarde, 1,5 mg | 28 kaps. | 5909990808199 | | 14,23 | 16,56 | 4,96 | Choroba Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego | 30% | 13,09 |
| | Symelon, kaps. twarde, 3 mg | 28 kaps. | 5909990808397 | | 20,52 | 24,47 | 9,92 | | 30% | 17,53 |
| Symelon, kaps. twarde, 4,5 mg | 28 kaps. | 5909990808427 | 30,78 | 36,24 | 14,88 | 30% | 25,82 | | | |
| Symelon, kaps. twarde, 6 mg | 28 kaps. | 5909990808441 | 41,04 | 47,82 | 19,84 | 30% | 33,93 | | | |

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – podstawa limitu, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla chlorowodoru memantyny w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w analizie wnioskodawcy wskazano 2 inhibitory acetylocholinesterazy, tj.: chlorowodorek donepezylu i rywastygmina lub placebo/brak leczenia/leczenie objawowe. Ze względu na różnice w zarejestrowanych wskazaniach między interwencją wnioskowaną, a ww. komparatorami w AKL wnioskodawcy dokonano rozgraniczenia i oddzielnego wyboru komparatora dla poszczególnego nasilenia choroby. Chlorowodorek donepezylu i rywastygminę uznano za odpowiednie komparatory w populacji chorych z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, a placebo, brak leczenia lub leczenie objawowe – o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

| Komparator w AKL wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komparator 1: chlorowodorek donepezylu | <ul style="list-style-type: none"> substancja czynna zalecana do stosowania w analizowanym wskazaniu w światowych wytycznych praktyki klinicznej, substancja czynna refundowana u pacjentów z chorobą Alzheimera, ponadto jest ona dostępna m.in. w tej samej postaci farmaceutycznej co interwencja wnioskowana (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej), najczęściej stosowana substancja czynna (wg rynku sprzedaży grupy limitowej 186.0 określonym na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2013 r. – [redacted]). | <ul style="list-style-type: none"> lek należy do grupy leków, która jest zalecana do stosowania w chorobie Alzheimera głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, jednak 4 wytyczne kliniczne (europejska, amerykańska, 2 kanadyjskie) wskazują na możliwość jego podawania także w ciężkim nasileniu; lek należy do grupy leków, która jest stosowana obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, a jego generyczne postacie zostały uznane za najtańszą technologię medyczną wg 1 z 2 ekspertów klinicznych. |
| Komparator 2: rywastygmina | <ul style="list-style-type: none"> substancja czynna zalecana do stosowania w analizowanym wskazaniu w światowych wytycznych praktyki klinicznej, substancja czynna refundowana u pacjentów z chorobą Alzheimera, ponadto jest ona dostępna m.in. w tej samej postaci farmaceutycznej co interwencja wnioskowana (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej), substancja czynna często stosowana (wg rynku sprzedaży grupy limitowej 186.0 określonym na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2013 r. – [redacted]). | <ul style="list-style-type: none"> lek należy do grupy leków, która jest zalecana do stosowania w chorobie Alzheimera głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, jednak 4 wytyczne kliniczne (europejska, amerykańska, 2 kanadyjskie) wskazują na możliwość jego podawania także w ciężkim nasileniu; lek stosowany obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu wg 2 ekspertów klinicznych oraz uznany za najtańszą technologię medyczną wg 1 z 2 ekspertów klinicznych. |
| Komparator 3: placebo/brak leczenia/leczenie objawowe | <ul style="list-style-type: none"> „obecnie na rynku brak jest produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu”, w związku z czym jest to jedyny komparator. | Brak uwag. |

W opinii ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych klinicznych wybrane przez wnioskodawcę leki stanowią aktualny standard leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto ekspert kliniczny podał, że w rzeczywistej praktyce medycznej wnioskowana technologia zastąpi produkty lecznicze dostępne w postaci tabletek doustnych, jednak nie wskazał czy chodzi o inhibitory cholinesterazy czy memantynę.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował 88 opracowań wtórnych dotyczących memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Wśród nich było 12 raportów HTA, 37 przeglądów systematycznych, 16 przeglądów systematycznych z meta-analizą, 10 meta-analiz oraz 13 analiz zbiorczych.

Z wybranych przez wnioskodawcę opracowań wtórnych Agencja w niniejszej AWA nie opisała 32 z nich ze względu na ograniczenia metodologiczne (abstrakty, protokoły, przeszukiwanie jednej bazy). Ponadto nie opisała także analiz zbiorczych, ponieważ nie były one poprzedzone systematycznym wyszukiwaniem badań. W tabeli poniżej przedstawiono 31 przeglądy systematyczne z/bez meta-analizy. Dodatkowo pod tabelą podsumowano informacje z ww. przeglądów oraz dodatkowo opisano wnioski z włączonych do AKL wnioskodawcy raportów HTA.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną memantynę w chorobie Alzheimera [tab. 104 AKL wnioskodawcy oraz publikacje źródłowe].

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przeglądy systematyczne | | | |
| Cummings 2008 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów) | <u>Cel opracowania:</u> określenie częstości występowania w badaniach klinicznych efektów zdrowotnych w zakresie poprawy w zachowaniu u pacjentów z ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina. | <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. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo) oraz badania otwarte - dotyczące zastosowania memantyny lub inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z ChA w zakresie oceny stanu zachowania. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2006, Dautzenberg 2006. | Analiza wyników 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 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. Leczenie otępienia inhibitorami cholinesterazy oraz memantyna może powodować statystycznie istotną, ale marginalną klinicznie poprawę funkcji poznawczych i ogólnej oceny demencji. |
| Sink 2005 Źródło finansowania: środki publiczne | <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. Dwa badania RCT wykazały sprzeczne wyniki w kontekście leczenia przez memantynę objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| Raina 2008 Źródło finansowania: środki publiczne | <u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznych metod leczenia otępienia. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli chorzy z rozpoznaniem otępieniem. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina, takryna. | <u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Premedline, Embase, Allied and Complementary Medicine Database, CINAHL, AgeLine, PsycINFO w okresie czasu od stycznia 1986 do listopada 2006 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją dotyczące oceny farmakologicznych metod leczenia dorosłych z rozpoznaniem 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. | 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 badań dotyczących zastosowania memantyny wykazały, że ma ona 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. |
| Livingston 2004 Źródło | <u>Cel opracowania:</u> ocena bezpieczeństwa stosowania memantyny u pacjentów z ChA. | <u>Przeszukano bazy:</u> Medline (1966–2003), Embase (1994–2003), Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Specialised Register (data przeszukania 03.01.2004), | 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 |

w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| finansowania: Lundbeck | <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rozpoznaną chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna. | <u>Cochrane review w Areosa Sastre and Sherriff, 2003.</u> <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. | 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. Skutki uboczne mieściły się w średnim przedziale. |
| Heinen-Kammerer 2006 Źródło finansowania: Merz Pharmaceutics GmbH | <u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanie lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna. | <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. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim lub niemieckim, meta-analizy, badania z randomizacją lub badania kliniczne bez randomizacji dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera dotyczące efektywności klinicznej:</u> Reisberg 2003, Rive 2004, Winblad 1999. | Wykazano, że memantyna prowadzi do wzrostu jakości życia w wyniku ograniczenia konieczności opieki pielęgnacyjnej, opóźnienia zależności od opieki i przyjęć do domów opieki. |
| McShane 2006 Źródło finansowania: Cochrane Dementia & Cognitive Improvement Group, UK, Alzheimer's Society, UK | <u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniowym lub otępieniem mieszanym. <u>Interwencje:</u> memantyna. | <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). <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z otępieniem. <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. | <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. <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 punktu [95% CI: 0,21; 1,78]; p=0,01). 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). |
| Olsen 2005 Źródło finansowania: brak danych | <u>Cel opracowania:</u> dokonanie przeglądu danych dotyczących zastosowania donepezylu, galantaminy, rywastygminy, | <u>Przeszukano bazy:</u> Web of Science, PubMed, Cochrane Library, SveMed. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane. | 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 |

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>memantyny w leczeniu otępienia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p> | <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Ditzer 1991, Reisberg 2003, Winblad 1999.</p> | <p>stanu zdrowia pacjentów wykazała istotne statystycznie różnice wszystkich czterech leków 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 donepezyl, 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>Robinson 2006</p> <p>Źródło finansowania: brak danych Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny u pacjentów z chorobą 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, AdisBase w okresie czasu od 1980 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, 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> van Dyck 2007, Reisberg 2003, Tariot 2004, Winblad 2004, Bakchine 2005, Porsteinsson 2008, Peskind 2006.</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. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Alzheimera, stosowanie memantyny lub donepezylu + memantyny również utrzymuje wysoką wydajność funkcji poznawczych w stosunku do placebo lub placebo + donepezyl. 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. Były one zgłaszane przez 70% pacjentów przyjmujących zarówno memantynę, jak i placebo, ale większość z nich nie została uznana za związane z działaniem leku. Stosowanie memantyny wiązało się z większą częstością występowania zawrotów głowy, bólu głowy, zaparc, senności, niż w przypadku placebo. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,7% osób stosujących memantynę i 13,8% otrzymujących placebo.</p> |
| <p>Lanctot 2009</p> <p>Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy, takryny, memantyny u pacjentów z ChA.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezyl, rywastygmina, galantamina, takryna, memantyna.</p> | <p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Pubmed, Cochrane Library w okresie do października 2008 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> meta-analizy dotyczące zastosowania donepezylu, rywastygminy, galantaminy, takryny, memantyny u pacjentów z ChA.</p> <p><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, takich jak: poprawa sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, ogólna ocena stanu zdrowia, zachowania pacjentów. Nie jest do końca jasne czy uzyskane wyniki w przypadku tych punktów końcowych są istotne klinicznie. Analiza profilu bezpieczeństwa memantyny nie różniła się istotnie statystycznie od placebo.</p> |
| <p>Kavirajan 2009</p> <p>Źródło finansowania: brak danych (brak zgłoszonych konfliktów interesów)</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania memantyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem.</p> <p><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.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, opisy przypadków oraz raporty dotyczące zastosowania memantyny.</p> <p><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 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</p> |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Levy 2012 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia pacjentów z ChA i jego wpływ na obciążenie opiekunów. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> ChEI, memantyna.</p> | <p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase. <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. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Cummings 2006.</p> | <p>zaburzeń behawioralnych i sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. 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 zmniejszanie 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>Grossberg 2009 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny i jej wpływ na funkcje poznawcze u chorych na ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.</p> | <p><u>Przeszukano bazy:</u> Embase, Medline w okresie czasu od 1992 do 2008 roku. <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 chorobę Alzheimera. <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 leczenie przy zastosowaniu memantyny zmniejsza nasilenie i częstość pojawiania się objawów behawioralnych choroby zwłaszcza agresji i pobudzenia.</p> |
| <p>Kirby 2006 Źródło finansowania: środki publiczne</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej stosowania memantyny w leczeniu pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna, ChEI.</p> | <p><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 u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004.</p> | <p>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 badanie 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 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>Puangthong 2009 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</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 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</p> |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | pogorszenie w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, jak i obniżenia funkcji poznawczych, w porównaniu do zastosowania monoterapii ChEI. Analiza profilu bezpieczeństwa memantyny różniła się znacząco od profilu placebo. Pobudzenie pacjentów występowało 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%). |
| Modrego 2006 Źródło finansowania: brak danych | <u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznego leczenia pacjentów z ChA przy zastosowaniu technik obrazowania. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, ChEI, milamelina, ksanomelina. | <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. | Wyniki badań wykazały, że stosowanie donepezylu wiąże się z ograniczeniem progresji choroby. Wyniki badania dotyczące 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. |
| Herrmann 2007 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów) | <u>Cel opracowania:</u> identyfikacja opublikowanych materiałów dotyczących farmakologicznych metod leczenia neuropsychiatrycznych objawów choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwdrgawkowe, benzodiazepiny, beta-blokery, inne leki. | <u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase. <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). <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winblad 1999, Tariot 2004, Cummings 2006. | 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 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. |
| Salawu 2011 Źródło finansowania: brak danych | <u>Cel opracowania:</u> przegląd rozwoju terapii choroby Alzheimera <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna. | <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. | Zastosowanie memantyny w monoterapii prowadziło do statystycznie istotnej poprawy w 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. |
| Herrmann 2011 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów) | <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. | <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). | Analiza 1 z 6 zidentyfikowanych meta-analiz dotyczących zastosowania memantyny wykazała poprawę w 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. |
| Riordan 2011 Źródło finansowania: brak danych | <u>Cel opracowania:</u> ocena w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera efektywności terapii skojarzonej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna. | <u>Przeszukano bazy:</u> Ovid Medline w okresie od 1996 do końca września 2010 roku oraz <i>Cochrane</i> , dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> duże badania randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem i grupą kontrolną, opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004. | Terapia skojarzona z zastosowaniem memantyny i inhibitora ChE (donepezylu) 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. Znaczenie kliniczne tych punktów końcowych jest jednak niejasne. Ból głowy oraz dezorientacja występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów leczonych w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do chorych stosujących monoterapię. |
| Fox 2006 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów) | <u>Cel opracowania:</u> ocena w leczeniu pacjentów z ChA skuteczności terapii skojarzonej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> inhibitory cholinesterazy, memantyna. | <u>Przeszukano bazy:</u> Medline (1966 – lipiec 2005), <i>PsycINFO</i> (1972 – wrzesień 2005), <i>Embase</i> (1980- lipiec 2005), <i>Cinhal</i> (1982 – wrzesień 2005), <i>Cochrane Collaboration</i> , <i>ClinicalTrials.gov</i> . <u>Kryteria włączenia:</u> badania randomizowane i nierandomizowane, opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> FLI 2003, Tariot 2004, Pass 2004, Patel 2004, Shua-Haim 2004. | 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. |
| Przeglądy systematyczne z metaanalizą | | | |
| Yang 2013 Źródło finansowania: środki publiczne | <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. | <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. | 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 statystycznie istotną przewagę memantyny nad placebo w zakresie funkcji poznawczych (SMD=0,14 [95% CI: 0,04; 0,25]; $p=0,006$), oraz w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia (SMD=-0,17 [95% CI: -0,24; -0,09]; $p<0,0001$). Nie odnotowano statystycznie istotnej przewagi w kontekście 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]; $p=0,55$) Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że rezygnacją z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych nie występuje istotnie statystycznie częściej w którejs z grup (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 tętnicze, zaburzenia układu nerwowego, upadki, zakażenia dróg moczowych. |
| Hansen 2007 Źródło finansowania: środki publiczne | <u>Cel opracowania:</u> ocena istniejących danych dotyczących skuteczności farmakoterapii w odniesieniu do funkcjonowania pacjentów z ChA. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl, rywastygminy oraz galantaminy. | <u>Przeszukano bazy:</u> EMBASE, Medline, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts w okresie czasu od 1980 roku do grudnia 2005 roku oraz przeszukano manualnie Center for Drug Evaluation, Research database, 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. | 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 tygodni ($d=0,25$ [95% CI: 0,13; 0,37]) 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>Kim 2011 Źródło finansowania: środki publiczne</p> | <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, inhibitor cholinesterazy.</p> | <p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials w okresie czasu do lipca 2009 r. <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 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). Istotnie statystycznie jest jednak jedynie mniejsze ryzyko złamań w przypadku stosowania memantyny.</p> |
| <p>Lockhart 2011 Źródło finansowania: Pfizer Ltd</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny i donepezylu w monoterapii w leczeniu choroby Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci w wieku ≥ 18 lat z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl.</p> | <p><u>Przeszukano bazy:</u> 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 (od 1950 do terażniejszości), Embase (od 1980 do terażniejszości) oraz elektroniczne bazy: International Conference on Alzheimer's Disease, European Federation of Neurological Societies Congress, European College of Neuropsychopharmacology Congress w okresie czasu od 2005 do 2010 roku. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną, dotyczące zastosowania memantyny i donepezylu w monoterapii w leczeniu choroby Alzheimera. <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 porównaniu do placebo 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 donepezylu 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 nasilenie).</p> |
| <p>Farrimond 2012 Źródło finansowania: brak grantów</p> | <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 ChA. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina.</p> | <p><u>Przeszukano bazy:</u> 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, rejestry: Lundbeck, Forest i Japanese Pharmaceutical Information Centre, FDA, EMA, NICE. Przeanalizowano również informacje producentów: Lundbeck, Merz, Forest, Suntori, Asubio, Daichi oraz konferencje naukowe sponsorowane przez Lundbeck, Merz, Forest w latach 2004 – 2009. <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. <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>Muayqil 2012 Źródło</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny stosowanej w</p> | <p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline/PubMed, Embase, Cochrane Library w okresie do marca 2012 roku. Dodatkowo</p> | <p>Do przeglądu systematycznego włączono 13 badań z zastosowaniem memantyny w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. W</p> |

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| finansowania: brak danych (brak zgłoszonych konfliktów interesów) | skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl, rywastygmina, galantamina, takryna. | 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> . <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. <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. | 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 terapia skojarzona była równie dobrze tolerowana co monoterapia. |
| Wang 2014 Źródło finansowania: brak danych (brak zgłoszonych konfliktów interesów) | <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, klozapina, olanzapina, rysperydon, kwetapina, aripiprazol, antydepresanty, sertralina, fluoksetyna, cytalopram, trazodon, leki stabilizujące nastrój, walproinian, karbamazepina, lit, leki przeciwpadaczkowe, benzodiazepiny, leki psychotropowe. | <u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Controlled Trials Register</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 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 nastrój (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. |
| Tan 2014 Źródło finansowania: środki publiczne | <u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia pacjentów z ChA z zastosowaniem memantyny i inhibitorów cholinesterazy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna, donepezyl, rywastygmina, galantamina. | Przeszukano bazy: <i>PubMed</i> (1966 – listopad 2013), <i>Embase</i> (1980 – listopad 2013), <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> (1970 – listopad 2013), rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), <i>Cochrane Controlled Trials Register</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , <i>Cochrane Cognitive Improvement Group</i> , 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. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Herrmann 2013, Peskind 2006, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007. | 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 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. |
| Metaanaliza | | | |
| Doody 2007 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów) | <u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny w ChA. <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 [95% 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 [95% 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. |
| Di Santo 2013 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów) | <u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznego leczenia ChA w zależności od stopnia nasilenia. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o dowolnym stopniu nasilenia. <u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezyl, rywastygmina. | <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. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg, 2003, Tariot 2004, | 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 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 |

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Van Dyck 2007, Porsteinsson 2005, Bakchine 2007, Peskind 2006. | stosowania inhibitorów cholinesterazy czy memantyny. |
| Winblad 2007 Źródło finansowania: Merz Pharmaceuticals GmbH | <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. | <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. | 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. |

21 przeglądów systematycznych wykazywało istotne statystycznie różnice między memantyną a placebo w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, z czego 3 publikacje wskazywały na niewielkie różnice, a dwie na niewielką istotność kliniczną. Dwa przeglądy wykazały brak istotnie statystycznych różnic między memantyną a placebo w leczeniu pacjentów z ChA. Dwa przeglądy wskazywały na przewagę inhibitorów ChE nad memantyną w leczeniu ChA i jedna na różnice między donepezilem a memantyną na korzyść donepezilu, które nie były jednak istotne statystycznie. W 5 przeglądach wykazano skuteczność terapii skojarzonej złożonej z memantyny i inhibitora ChE, a jedna na skuteczność terapii skojarzonej złożonej z memantyny oraz donepezilu. Różnice we wnioskowaniu z ww. przeglądów systematycznych wynikają przede wszystkim z oceny różnych punktów końcowych. Jeden z przeglądów (Lockhart 2011), który nie wskazał istotnej statystycznie różnicy między memantyną a placebo skupiony był na poprawie objawów behawioralnych i psychologicznych ChA, a drugi (Wang 2014), na objawach neuropsychiatrycznych. Natomiast przeglądy wykazujące przewagę inhibitorów acetylocholinesterazy (Wang 2014, Cummings 2008) oceniały objawów neuropsychiatrycznych. W AKL wnioskodawcy nie uwzględniono niektórych badań opisanych w przeglądach systematycznych ze względu na mieszaną populację lub brak dostępu do badania.

Do 3 metaanaliz zostały włączone podobne badania i wnioski z nich są zbliżone: stosowanie memantyny wykazuje statystycznie istotną różnicę w porównaniu do placebo w zakresie poprawy: ogólnego stanu zdrowia, funkcji poznawczych, sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, zaburzeń behawioralnych.

Z badań opisanych w raportach HTA nie włączono do analizy klinicznej wnioskodawcy 2 badań (Winblad 1999 – ze względu na mieszaną populację – otępienie typu Alzheimera i naczyniowe, Chen 2007 – ze względu na brak dostępu do niego). 6 raportów HTA wskazywało na istotną statystycznie różnicę memantyny względem placebo, z czego jedna wskazywała, że różnica ta jest niewielka. 2 raporty wskazywały brak istotnych statystycznie różnic między memantyną a placebo. W przypadku terapii skojarzonej złożonej z memantyny i inhibitora acetylocholinesterazy, 1 raport wskazał na istotną statystycznie różnicę między taką terapią a placebo, i jeden wskazał brak istotnie statystycznie różnic. Raport NICE z 2014 roku wskazywał jednocześnie na brak korzyści w zakresie poprawy funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia, zachowania oraz sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego przy stosowaniu politerapii memantyna+donepezil w stosunku do placebo+donepezil. W publikacji Bond 2012, której celem był aktualizacja wytycznych NICE wskazano również na wchodzenie w interakcję galantaminy i memantyny.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W AKL wnioskodawcy w pierwszej kolejności wyszukiwano opracowania wtórne, a następnie – badania pierwotne. W tym celu do dnia 12.06.2014 r. przeszukano podstawowe medyczne bazy danych: Medline przez PubMed, Embase, Cochrane Library zarówno dla badań wtórnych, jak i pierwotnych oraz Centre for Reviews and Dissemination dla badań wtórnych. Przeszukano również medyczne serwisy internetowe (w celu odnalezienia doniesień konferencyjnych) oraz rejestry badań klinicznych. Ponadto sprawdzono piśmiennictwo zawarte w odnalezionych pierwotnych badaniach oraz wyszukiwano badania włączane do wiarygodnych opracowań wtórnych. Konsultowano się z ekspertami klinicznymi i wnioskodawcą w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań zarówno pierwotnych, jak i wtórnych.

W AKL wnioskodawcy w strategii wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe dotyczące: problemu zdrowotnego, interwencji (dla opracowań wtórnych) lub problemu zdrowotnego, interwencji, komparatorów (dla badań pierwotnych), które połączono operatorami logiki Boole'a. Wykorzystano w niej indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W bazie PubMed i Embase zastosowano także filtry dotyczące metodyki badań oraz języka publikacji. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych charakteryzowała się wysoką czułością.

W procesie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów uczestniczyły dwie osoby pracujące niezależnie. W przypadku niezgodności ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie pełnych tekstów wyniósł 98%. Proces selekcji przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM.

W AKL wnioskodawcy informacje dotyczące poprawności przeprowadzenia strategii wyszukiwania, przeszukanych źródeł danych, czy selekcji badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

W wyniku przeprowadzonego w AOTM w dniu 03.09.2014 r. wyszukiwania nie odnaleziono badań, które opublikowano po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja | pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu | Nie określono. | Brak uwag; populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz z ChPL Memabix. |
| Interwencja | produkt leczniczy Memabix (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej | Nie określono. | Brak uwag; przyjęto szerokie podejście do analizowanego problemu, ponieważ w ChPL nie określono czy lek może być stosowany w monoterapii czy terapii skojarzonej. |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> chlorowoderek donepezylu, rywastygrmina, placebo/brak leczenia/leczenie objawowe* (w umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera), placebo/brak leczenia/leczenie objawowe (w ciężkim nasileniu choroby Alzheimera). | Nie określono. | Brak uwag. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> <u>skuteczność kliniczna</u>: ocena zdolności poznawczych, ocena codziennego funkcjonowania, ocena zachowania, ogólna ocena kliniczna, zmiany w mózgu, rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności leczenia, jakość życia, <u>profil bezpieczeństwa</u>: wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych/podejrzewanych o związek z zastosowanym | Nie określono. | Brak uwag. |

| | | | |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
| | leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu. | | |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, • badania o niższej wiarygodności. | Nie określono. | Brak uwag. |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> - język: angielski, francuski, niemiecki, polski; - badania na ludziach, - ≥ 2 pkt w skali Jadad dla RCT. | Nie określono. | Brak uwag. |

* w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) chlorowodoru memantyny z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie chlorowodoru memantyny i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby.

W AKL wnioskodawcy w tab. 87 podano przyczyny wykluczenia publikacji z analizy, m.in.: „badania nieopublikowane dotyczące zastosowania memantyny” lub „badania nieopublikowane dotyczące zastosowania donepezylu”, natomiast w kryteriach włączenia/wyłączenia nie wskazano, że fakt opublikowania czy nieopublikowania badania powodował jego wyłączenie z analizy. W związku z czym niezrozumiałym jest przyjęcie takiej argumentacji. Ponadto dla niektórych z tych wyłączonych badań odnaleziono wyniki z rejestru badań czy podsumowania raportu, dlatego nie wiadomo dlaczego wnioskodawca odstąpił od ich przedstawienia, skoro fakt dostępności badań w formie pełnotekstowej nie był kryterium włączenia.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

„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.”

W związku z powyższym do AKL wnioskodawcy włączono 1 nieopublikowane randomizowane badanie kliniczne (RCT) dotyczące biorównoważności memantyny (Genepfarm S.A. Grecja) w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej i memantyny (produkt leczniczy Ebixa, Lundbeck Dania) w dawce 20 mg/dobę w postaci tabletek powlekanych w populacji zdrowych ochotników.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także badania oceniające memantynę w postaci tabletek powlekanych lub w których nie podano informacji o stosowanej postaci:

- 1) w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:
 - 3 RCT (Peskind 2006, Bakchine 2008, Schmidt 2008) oceniające efektywność kliniczną memantyny w porównaniu do placebo,
 - 1 RCT (Cumbo 2014) porównujące wpływ leczenia memantyną lub donepezylem lub rywastygminą na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa,
 - 1 RCT (Ashford 2011) oceniające efektywność kliniczną memantyny w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo podawanego z donepezylem,
 - 4 RCT (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012, Saxton 2012, Dysken 2014) oceniających efektywność kliniczną memantyny w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą lub galantaminą) w porównaniu do placebo podawanego z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą lub galantaminą),
 - 3 RCT (Rogers 1998, Krishnan 2003, Homma 2000) porównujące donepezyl z placebo i 2 RCT (Winblad 2007, Feldman 2007) porównujące rywastygminę z placebo – w celu przeprowadzenia porównania pośredniego między memantyną a ww. substancjami poprzez wspólny komparator (placebo);
- 2) w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu:
 - 1 RCT (DOMINO-AD: Howard 2012) dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny, donepezylu i placebo;
 - 3 RCT (Reisberg 2003, Wang 2013, van Dyck 2007) dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny w porównaniu do placebo;
 - 1 RCT (MEM-MD-02: Tariot 2004) dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo podawanego z donepezylem;
 - 3 RCT (Lorenzi 2011, Herrmann 2013, Fox 2012) dotyczących oceny efektywności klinicznej memantyny w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą lub

galantaminą) w porównaniu do placebo podawanego z inhibitorem cholinesterazy (donepezylem, rywastygminą lub galantaminą).

W AKL wnioskodawcy uwzględniono również 42 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera:

- 3 badania RCT (Hu 2006, Weldemar 2008, Jones 2007), które nie spełniały w pełni kryteriów włączenia dla RCT do niniejszego przeglądu systematycznego,
- 3 kontynuacje badań RCT (Reisberg 2006, Ott 2007, NCT00857233) uwzględnionych w AKL wnioskodawcy,
- 7 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną (Dautzenberg 2006, Sevilla 2009, Lopez 2009/2000, Atri 2008, Beuachet 2013, Beauchet 2011, Riepe 2007/2006),
- 17 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej (Holthoff 2013/2011/NCT00804271, Herrmann 2011/Benhabib 2013/NCT00401167, Schulz 2011/NCT00624026, Paskavitz 2006, NCT00649220, Weiner 2011, Dantoine 2006/NCT00234637, Olin 2010, Sultzer 2010, Stamouli 2011, Rainer 2011, Schmidt 2010, Calabrese 2007, Ruther 2000, Zhu 2013/2010/Stern 1993/Richards 1993/Scarmeas 2004, Hartmann 2003, NCT00551161),
- 3 retrospektywne badania kliniczne: z grupą kontrolną (Fillit 2010, Lazzeroni 2013) i bez grupy kontrolnej (Shega 2009),
- 9 opisów przypadków (Kwak 2009, Ferrara 2008, Monastero 2007, Scharf 2005, Sleeper 2005, Moellentin 2008, Papageorgiou 2007, Horikawa 2013, Savic 2013).

W AKL wnioskodawcy nie podano informacji o skuteczności praktycznej memantyny.

Tabela 12. Charakterystyka badania biorównoważności włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 90 AKL wnioskodawcy].

| Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte, jednośrodkowe (1 ośrodek w Kanadzie), w układzie krzyżowym, typu IIA, brak danych o hipotezie badania. Ocena w skali Jadad: 2/5. <u>Źródło finansowania:</u> Geneparm (Europe) Trading Limited</p> | <ul style="list-style-type: none"> • memantyna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w pojedynczej dawce 20 mg/dobę. • memantyna (tabletki powlekane) w pojedynczej dawce 20 mg/dobę. | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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/m², - prawidłowe wyn ki 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 wyn ki badań laboratoryjnych lub uznane przez badacza za klinicznie nieistotne, - zdolność zrozumienia celu badania, - zdolność do pozostawania przez ≥16 godzin na czczo i spożywania standardowych posiłków, - zdolność wypełnienia wymogów protokołu badania, - zgoda na niewykonywanie w trakcie badania tatuażu lub przekłuwanie 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 ciążyowego wykonanego w okresie 21 dni przed włączeniem do badania i stosujące skuteczne środki antykoncepcyjne (niezawierające hormonów wkładki domaciczne od ≥3 miesięcy przed włączeniem do badania, mechaniczne metody antykoncepcji zawierające lub stosowane w połączeniu ze środkami plemnikobójczymi, przebytec 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), - pisemna zgoda na udział w badaniu. <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 endokrynnych, 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), - przebytec klinicznie istotnej choroby w okresie 30 dni przed przyjęciem leku, - klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniu lekarskim lub zaburzenia czynności narządów, - pozytywny wyn k testów na: zakażenie 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 ciążyowego, - 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, alergie pokarmowe i/lub konieczność stosowania diety, ciężkie reakcje alergiczne (np. reakcje anafilaktyczne lub obrzęk naczynioruchowy), | <p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena biorównoważności memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i tabletek powlekanych. <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |

| | | | |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - 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), - 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, a kohol 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 deksrometorfan), fenytoinę, cymetydynę, ranitydynę, prokainamid, kwiniidynę, 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 przeskórnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, - 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), - trudności z przełykaniem całych tabletek, - trudności z przyjmowaniem tabletek rozpadających się w jamie ustnej, - 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. | |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 88 AKL wnioskodawcy].

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Howard 2012, Jones 2009, Howard 2011, NCT00866060 <u>Źródło finansowania:</u> Sponsor: UK Medical Research Council, Alzheimer's Society. | RCT, podwójnie zaślepienie, fazy IV, wieloośrodkowe (nie podano liczby ośrodków), w układzie równoległym, typu IIA, brak danych dotyczących hipotezy badawczej. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodnie. | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę +PLC (w ciągu 1.-4. tygodnia stosowano DON w dawce 5 mg/dobę, a od 5. tygodnia zastępowano go PLC, w 1. tygodniu rozpoczęto podawanie MEM w dawce 5 mg/dobę, dawkę zwiększano o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki 20 mg/dobę w 4. tygodniu). | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów dla diagnozy prawdopodobnej lub możliwej choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, - stosowanie DON 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 DON lub rozpoczęcia stosowania MEM) 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> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka lub niestabilna choroba, - stosowanie MEM, - podejrzenie niestosowania się do zaleceń terapii. | <u>Główne punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SMMSE (<i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>) i w skali BADLS (<i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>). <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali DEMQOL-Proxy (<i>Dementia Quality of Life</i>), |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Ocena w skali Jadad: 3/5. | <ul style="list-style-type: none"> • PLC (w ciągu 1.-4. tygodnia stosowano DON 5 mg/dobę, a od 5. tygodnia zastępowano go PLC). • DON (tabletki) w dawce 10 mg/dobę + PLC. • DON+MEM (tabletki; kontynuacja leczenia DON w dawce 10 mg/dobę i rozpoczęcie terapii MEM w 1. tygodniu w dawce 5 mg/dobę, którą zwiększano o 5 mg/dobę co tydzień, do 20 mg/dobę w 4. tygodniu). | <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM+PLC n=76 (zrandomizowani), n=74 (ITT), n=51 (analizowani). • PLC n=73 (zrandomizowani), n=72 (ITT), n=55 (analizowani). • DON+PLC n=73 (zrandomizowani), n=73 (ITT), n=54 (analizowani). • DON+MEM n=73 (zrandomizowani), n=72 (ITT), n=58 (analizowani). | - GHQ-12 (<i>General Health Questionnaire 12</i>), <u>Profil bezpieczeństwa.</u> |
| <p>Reisberg 2003, Rieve 2004, kontynuacja badania - Reisberg 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Merz Pharmaceuticals.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (32 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 28 tygodni. <u>Okres leczenia i obserwacji w kontynuacji badania:</u> 24 tygodnie Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM 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). • PLC. | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - wyn ki tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) 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><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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> (HIRS) 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><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=126 (zrandomizowani, ITT). • PLC n=126 (zrandomizowani, ITT). <p>Kontynuacja badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM → MEM n=95 (populacja bezpieczeństwa). • PLC → MEM n=80 (populacja bezpieczeństwa). | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CIBIC-Plus (<i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), - ocena w skali ADCS-ADL (<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i>). <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SIB (<i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali GDS (<i>Global Deterioration Scale</i>), - ocena w skali FAS (<i>Functional Assessment Staging scale</i>), - ocena w skali NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali RUD (<i>Resource Utilization in Dementia</i>). <p>Profil bezpieczeństwa.</p> |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Wang 2013, NCT00800709 <u>Źródło finansowania:</u> Shanghai Science and Technology Committee, China Ministry of Science and Technology, National Natural Science Foundation of China, Lundbeck A/S.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, jednoosrodkowe (1 ośrodek w Chinach), w układzie równoległym, typu IIA, superiority. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano w okresie 4 tygodni do dawki 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach). • PLC. | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 HIRS oceniającej ryzyko 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 MRI, - nie więcej niż 1 ognisko niedokrwienne widoczne w MRI, - nie stosowanie zarejestrowanych ani eksperymentalnych leków przeciw demencji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=13 (zrandomizowani, ITT), n=11 (analizowani). • PLC n=13 (zrandomizowani, ITT), n=11 (analizowani). | <p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SIB. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MMSE , - ocena w skali ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale - Cognitive), - ocena w skali NIP, - pomiary metodą FDG-PET miejscowego tempa metabolizmu mózgowego glukozy, - pomiary stężenia amyloidu β (Aβ) i białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym. |
| <p>Van Dyck 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Forest Laboratories Inc.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (35 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, superiority. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano w okresie 4 tygodni do dawki 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach). • PLC. <p>Pierwsze 1-2 tygodnie to faza pojedynczo zamaskowana. Dostosowanie dawki MEM 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.</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 5-14 punktów w skali MMSE, - wiek ≥ 50 lat, - potwierdzenie diagnozy choroby Alzheimera na podstawie wyników TK lub MRI 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. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotna i aktywna choroba płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych lub sercowo-naczyniowa, - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - objawy choroby psychicznej lub neurologicznej innej od choroby Alzheimera, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - rozpoznanie urojeń lub majaczeń według kryteriów DSM-IV, - aktywna choroba nowotworowa, - w wywiadzie uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 10 lat, - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w ciągu najbliższych 6 miesięcy, - wcześniejsze leczenie MEM, | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SIB, - ocena w skali ADCS-ADL₁₉. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CIBIC-plus (Clinician's Impression-Based Impression of Change), - ocena w skali NIP - ocena w skali FAST (Functional Assessment Staging Tool), - ocena w skali BGP (Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients), - ocena w skali RUD. <p>Profil bezpieczeństwa.</p> |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leku eksperymentalnego w ciągu ostatnich 30 dni lub w czasie trwania 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><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=178 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=171 (ITT). • PLC n=172 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=165 (ITT). | |
| <p>Peskind 2006, Pomara 2006, kontynuacja badania – Ott 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Forest Laboratories, Inc., New York, NY.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (42 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres leczenia w kontynuacji badania:</u> 28 tygodni (8 tygodni faza A, 20 tygodni faza B). Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęło 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). • PLC. Przez pierwsze 7-14 dni badanie było pojedynczo zamaskowane, następnie rozpoczęła się 24-tygodniowa faza podwójnie zamaskowana. Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu w fazie podwójnie zamaskowanej z powodu działań niepożądanych mogli wejść do kontynuacji badania po przejściu fazy wytlukania trwającej 3-7 dni, pacjentom stopniowo zwiększano dawkę MEM co tydzień o 5 mg/dobę, rozpoczynając od dawki 5 mg/dobę, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, w przypadku nietolerancji 20 mg/dobę, można ją było zredukować do 10 mg/dobę (dawka minimalna). W fazie A (RCT i podwójnie zamaskowanej) pacjentów podzielono na 4 grupy: A: zwiększanie dawki w okresie 4 tygodni, MEM | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-22 punktów w skali MMSE, - wiek ≥ 50 lat, - wyniki obrazowania mózgu (TK lub MRI) wykonane 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 (<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, przeciwwzpalnych, detykatorów, przeciwdepresyjnych, rysperydonu, olanzapiny, miłorzębu japońskiego (<i>Ginkgo biloba</i>), żeń-szenia i tokoferolu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne i aktywne schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych lub serowo-naczyniowe, - 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 neuroleptyków w postaci depot w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - pozytywny wyn k testu próbki moczu na obecność zakazanych leków, - alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 10 lat, - wcześniejsze leczenie MEM, - 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><u>Kryteria włączenia:</u></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, | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-Cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI, - ocena w skali ADCS-ADL₂₃. <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>w 2 dawkach, n=77, B: zwiększanie dawki w okresie 8 tygodni, MEM w 1 dawce, n=75, C: kontynuowanie podawania MEM w 2 dawkach, n=77, D: kontynuowanie podawania MEM w 1 dawce, n=72. Grupy A i B były wcześniej zrandomizowane do otrzymywania placebo, a grupy C i D do leczenia MEM. W fazie B otwartej badania wszyscy otrzymywali MEM 20 mg/dobę w 2 dawkach.</p> | <p>- zdolność widzenia i słyszenia umożliwiającą udział w testach. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - klinicznie istotne zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych lub EKG, - aktywne schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych, serowonaczyniowe 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), - alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w przeciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie inhibitorów ChE. <u>Liczebność grup</u> • MEM n=201 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=196 (ITT). • PLC n=202 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=198 (ITT). Kontynuacja badania: • MEM → MEM n=154 – faza A, n=147 (populacja bezpieczeństwa), N=138 (ITT) – faza B. • PLC → MEM n=160 – faza A, n=154 (populacja bezpieczeństwa), N=150 (ITT) – faza B.</p> | |
| <p>Bakchine 2008, Bakchine 2007 <u>Źródło finansowania:</u> H. Lundbeck A/S.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (65 ośrodków w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Litwie, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM 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). • PLC. | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera, - wyniki TK lub MRI potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera wykonane 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 przeciwzapalnych, 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, przeciwparkinsonowskich, przeciwpsychotycznych klasycznych i w postaci depot, anksjolitycznych, nasennych, przeciwdepresantów niebędących selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorów ChE lub leków</p> | <p><u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena w skali ADAS-Cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - ocena w skali NPI, - ocena w skali ADCS-ADL₂₃. <u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | eksperymentalnych. <u>Liczebność grup</u> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=318 (zrandomizowani, populacja APTS, populacja bezpieczeństwa), n=310 (populacja FAS), n=268 (populacja CS24). • PLC n=152 (zrandomizowani, populacja APTS, populacja bezpieczeństwa), n=151 (populacja FAS), n=135 (populacja CS24). | |
| Schmidt 2008 <u>Źródło</u> finansowania: Merz Pharma Austria GmbH. | RCT, podwójnie zaślepienie, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Austrii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodni. Ocena w skali Jadad: 3/5. | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (dawkę MEM stopniowo zwiększano do dawki 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach). • PLC. | <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - 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 inhibitorami 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 przeciwplytkowe i przeciwzakrzepowe, leki przeczyszczające, diuretyki, leki uspakajające lub nasenne, - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie MEM przy włączeniu do badania lub przerwanie jej stosowania w trakcie badania, - zaburzenia psychiczne inne od choroby Alzheimera, - zaburzenia mózgowo-naczyniowe, - niestabilny stan zdrowia, - stosowanie leków: przeciwkonwulsyjnych, przeciwparkinsonowskich, barbituranów oraz miórzębu japońskiego (Gingko biloba), leki nootropowe, ogólnie działające kortykosteroidy, insulina. <u>Liczebność grup</u> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=18 (populacja ITT). • PLC n=18 (populacja ITT). Zrandomizowano 37 pacjentów, 1 pacjent doświadczył klaustrofobii w trakcie badania MRI, nie otrzymał leku i został wykluczony. | <u>Punkty końcowe:</u> - zmiana objętości mózgu oraz hipokampa, - lokalne zmiany stężenia NAA (N-acetyloasparaginian) i MI (mioinozytolu), - całkowita i lokalna zmiana tempa metabolizmu glukozy. |
| Rogers 1998 <u>Źródło</u> finansowania: Eisai Inc., Teaneck N.J. USA, Eisai Co. Ltd. Tokyo, Japonia. | RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu | <ul style="list-style-type: none"> • DON (tabletki) w dawce 5 lub 10 mg/dobę (leczenie DON rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę przez pierwszy tydzień, następnie dawkę zwiększano do 10 mg/dobę, w 1 | <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- | <u>Główne punkty końcowe</u> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena w skali MMSE, - ocena w skali CDR-SB (<i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 24/30 tygodnie. (24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej + 6 tygodni fazy wypłukania pojedynczo zamaskowanej). Ocena w skali Jadad: 3/5. | dawce). • PLC. | 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. <u>Liczebność grup</u> • DON (5 mg/dobę) n=154 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • DON (10 mg/dobę) n=157 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • PLC n=162 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). | - ocena jakości życia. <u>Profil bezpieczeństwa.</u> |
| Krishnan 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc., Teaneck N.J., Pfizer Inc. | RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (3 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 24/30 tygodnie. (24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej + 6 tygodni fazy wypłukania pojedynczo zamaskowanej). Ocena w skali Jadad: 4/5. | • DON (tabletki) w dawce 10 mg/dobę (leczenie DON rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę przez 28 dni, następnie dawkę zwiększano do 10 mg/dobę, w 1 dawce). • PLC. | <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 HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - dobry ogólny stan zdrowia, - pacjenci zdolni do poruszania się, - widzenie i słyszenie umożliwiające udział w testach, - zdolność do uczestniczenia w badaniu MRI, - 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. <u>Liczebność grup</u> • DON n=34 (populacja ITT, bezpieczeństwa). • PLC n=33 (populacja ITT, bezpieczeństwa). | <u>Główny punkt końcowy:</u> - średnia % zmiana w stężeniu NAA względem wartości wstępnych <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena w skali ADAS-cog, - objętość hipokampa, - stężenie MI w mózgu. <u>Profil bezpieczeństwa.</u> |
| Homma 2000 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych. | RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (54 ośrodki w Japonii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. | • DON (tabletki) w dawce 5 mg/dobę (leczenie DON rozpoczęto od dawki 3 mg/dobę przez 1. tydzień, następnie dawkę zwiększano do 5 mg/dobę, w 1 dawce). • PLC. | <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 TK lub MRI wykonanych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - uzyskanie < 5 punktów w skali HIRS 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 | <u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena w skali ADAS-J-cog (wersja japońska), - ocena w skali J-CGIC (<i>Clinical Global Impression of Change</i> ; wersja japońska), <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena w skali CDR-SB, - ocena w skali MENFIS (<i>Mental Function</i>) |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Ocena w skali Jadad: 3/5. | | <p>związane z wystąpieniem zaburzeń świadomości,</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia wzroku, słuchu lub afazja uniemożliwiający 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><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DON n=134 (ITT), n=116 (populacja PC), n=136 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=129 (ITT), N=112 (populacja PC), N=131 (populacja bezpieczeństwa). | <p><i>Impairment Scale</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CMCS (<i>Caregiver-rated Modified Crichton Scale</i>), <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |
| <p>Winblad 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG, Basel, Szwajcaria</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (100 ośrodków w 21 krajach), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> (względem placebo, <i>non-inferiority</i> plastry vs kapsułki).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • RYW (kapsułki) w dawce 12 mg/dobę (dawkę RYW 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). • PLC, • RYW (9,5 mg/dobę, plastry 10 cm²), • RYW (17,4 mg/dobę, plastry 20 cm²). | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 50-85 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - wyniki TK lub MRI 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. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RYW (12 mg/dobę, kapsułki) n=297 (zrandomizowani), n=294 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=302 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • RYW (9,5 mg/dobę, plastry 10 cm²) n=293 (zrandomizowani), N=291 (populacja bezpieczeństwa). • RYW (17,4 mg/dobę, plastry 20 cm²) n=303 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali ADCS-CGIC (<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change</i>). <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADCD/ADL (<i>AD Cooperative Study/Activities of Daily Living</i>), - ocena w skali NPI, - ocena w skali MMSE, - ocena w skali TPCT (<i>Ten Point Clock-drawing Test</i>), - ocena w skali TMT-PA (<i>Trail Making Test – Part A</i>). <p><u>Pofil bezpieczeństwa.</u></p> |
| <p>Feldman 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG, Basel, Szwajcaria.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (37 ośrodków w Australii, Kanadzie, Irlandii, Włoszech, Południowej Afryce, Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> • RYW (kapsułki) w dawce 2-12 mg/dobę (dawkę RYW 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 byli wycyfrowani z badania). • PLC. | <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 insulinoniezależna, 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, | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cogA (<i>Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive-Attention</i>), - ocena w skali MMSE, - ocena w skali GDS, - ocena w skali PDS (<i>Progressive Deterioration Scale</i>). <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 26 tygodni. Ocena w skali Jadad: 4/5. | | haloperidolu stosowanych nie dłużej niż 3 dni i nie później niż 75 godziny przed pomiarem punktów końcowych z zakresu skuteczności. <u>Liczebność grup</u> • RYW (2 podzielone dawki) n=229 (zrandomizowani), n=228 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=222 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • RYW (3 podzielone dawki) n=227 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). | |
| Cumbo 2014 <u>Źródło finansowania:</u> The Alzheimer and Dementia Unit of the Neurodegenerative disorder O.U. of the NHS District of Caltanissetta, Italy. | RCT, otwarte, jednoośrodkowe (we Włoszech), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 1 rok. Ocena w skali Jadad: 2/5. | • MEM (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę. • DON (brak danych w jakiej postaci) w dawce 10 mg/dobę. • RYW (brak danych w jakiej postaci) w dawce 12 mg/dobę. • GAL (brak danych w jakiej postaci) w dawce 24 mg/dobę. Przez pierwsze 4 tygodnie stopniowo zwiększano dawki leków do dawki zaplanowanej lub tolerowanej. | <u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-24 punktów w skali MMSE, - w wywiadzie stopniowe 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 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, - wielozawłowa 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 przeciwdepresyjnych, neuroleptyków lub innych leków psychotropowych w czasie pierwszej wizyty kontrolnej lub w trakcie trwania badania, - występowanie bradyarytmii w badaniu EKG, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu, - odmowa podpisania zgody na udział w badaniu. <u>Liczebność grup</u> • MEM n=48 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa). • DON n=42 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa). • RYW n=46 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa). • GAL n=41 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa). | <u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena w skali NPI, - ocena w skali BEHAVE-AD (<i>Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease</i>). <u>Profil bezpieczeństwa.</u> |
| Tariot 2004, Van Dyck 2006, Cummings 2006, Schmitt 2006, Feldman 2006, Wirth 2012 (doniesienie konferencyjne) <u>Źródło finansowania:</u> | RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (37 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> | • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM 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). | <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 RM lub MRI wykonanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie DON 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, | <u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena w skali SIB (<i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali ADCS-ADL ₁₉ (<i>19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>). <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena w skali CIBIC-Plus, - ocena w skali NPI, |

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Forest Research Institute, Forest Laboratories Inc.</p> | <p>24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> | <p>• PLC. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące DON w stabilnej dawce przez cały okres badania.</p> | <p>- 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 przeciwzapalne, atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwparkinsonowskie, antykoagulanty, środki przeczyszczające, diuretyki, leku uspokajające/ nasenne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ 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 HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu.</p> <p><u>Liczebność grup</u> MEM+DON n=203 (zrandomizowani), n=202 (populacja bezpieczeństwa), n=198 (mITT). PLC+DON n=201 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=197 (populacja mITT).</p> | <p>- ocena w skali BGP, - ocena w skali FAST, - odpowiedź na leczenie. <u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |
| <p>Ashford 2011, NCT00255086 <u>Źródło finansowania:</u> Forest Research Institute, Forest Labs, Inc.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, faza III, typu IIA, <i>superiority</i>, badanie pilotowe. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 54 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> | <p>• MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM 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).</p> <p>• PLC. Pacjenci byli leczeni DON w czasie włączenia do badania.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- 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.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- 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-Jacoba, wirusem: opryszczki, zapalenia opon mózgowych lub HIV, - ciężkie zaburzenia czuciowe uniemożliwiające pacjentowi udział w badaniu, - 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 endokrynych, metaboliczna, nerek lub inna choroba układowa, - przeciwwskazania do stosowania MEM 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.</p> | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <p>- ocena atrofii mózgu z zastosowaniem metody spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS).</p> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <p>- ocena zdolności poznawczych w skali ADAS-cog.</p> |

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM+DON n=7 (zrandomizowani). • PLC+DON n=6 (zrandomizowani). | |
| <p>Lorenzi 2011 <u>Źródło finansowania:</u> N.125/2004 of the Italian Ministry of Health, Lundbeck Italia SpA Pharmaceutical.</p> | <p>RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe (1 ośrodek we Włoszech), typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 6 miesięcy. Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM 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). • PLC. Pacjenci otrzymywali leczenie inhibitorami ChE. | <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 (<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 HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM+inhibitor ChE n=8 (zrandomizowani). • PLC+inhibitor ChE n=7 (zrandomizowani). | <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena zdolności poznawczych, - ocena stanu umysłowego w skali: MMSE, - ocena sieci standardowej aktywności mózgu DMN (<i>Default Mode Network</i>). |
| <p>Hermann 2013, NCT00857649 kontynuacja badania – NCT00857233 <u>Źródło finansowania:</u> H. Lundbeck A/S.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (32 ośrodki w Kanadzie), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. <u>Okres leczenia i obserwacji w kontynuacji badania:</u> 24 tygodnie Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM 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). • PLC. Wszyscy pacjenci wymagali terapii podtrzymującej inhibitorami ChE w stabilnej dawce (DON, RYW, GAL) przez okres trwania badania. | <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 (DON, RYW, GAL) przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce przez ≥ 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. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niestabilny stan medyczny pacjenta, - inna choroba psychiczna lub neurologiczna np. wylew, choroba Parkinsona, napady padaczkowe, uraz | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI, - ocena w skali SIB. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CIBIC-Plus, - ocena w skali ADCS-ADL₁₉, - ocena w skali CMAI (<i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>). <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |

| | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | 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 HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu. <u>Liczebność grup</u> MEM+inhibitor ChE n=182 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=151 (populacja FAS). PLC+inhibitor ChE n=187 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=155 (populacja FAS). Kontynuacja badania: MEM+inhibitor ChE n=297. | |
| Fox 2012, NCT00371059 <u>Źródło finansowania:</u> East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust. | RCT, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (brak danych o liczbie ośrodków), fazy IV, podtyp IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni. Ocena w skali Jadad: 4/5. | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM 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). • PLC. Dopuszczano stosowanie leków psychotropowych, w tym inhibitorów ChE. | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≤19 punktów w skali SMMSE, - uzyskanie ≤4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - wiek ≥45 lat, - w wywiadzie ≥2 tygodnie klinicznie istotnego pobudzenia (wymagającego leczenia) z oceną w skali CMAI ≥45 punktów, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 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 przeciwpsychotycznych, antydepresantów, benzodiazepin, leków nasennych lub litu, - stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, - nadwrażliwość na MEM, - padaczka, w wywiadzie konwulsje lub napady padaczkowe lub stosowanie leczenia przeciwpadaczkowego, - równoczesne stosowanie antagonistów NMDA, np amantadyny, ketaminy lub deksrometorfanu, - niedawno przeżyty 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. <u>Liczebność grup</u> <ul style="list-style-type: none"> • MEM+inhibitor ChE n=74 (zrandomizowani), n=72 (ITT). • PLC+inhibitor ChE n=79 (zrandomizowani), n=77 (ITT). | <u>Główne punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CMAI (<i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>) w 6. tygodniu trwania badania. <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CMAI w 12. tygodniu trwania badania, - ocena w skali NPI, - ocena w skali CGI-C (<i>Clinical Global Impression Change</i>), - ocena w skali SMMSE, - ocena w skali SIB w 6. i 12. tygodniu trwania badania. <u>Profil bezpieczeństwa.</u> |
| Porsteinsson 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Forest Laboratories Inc., New York, NY. | RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (38 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM 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). • PLC. Pierwsze 1-2 tygodnie | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - diagnoza choroby Alzheimera potwierdzona wynkami MRI lub TK wykonanych w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do badania, - uzyskanie 10-22 punktów w skali MMSE, - stosowanie inhibitorów ChE (DON, RYW, GAL) przez ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce (DON w dawce 5 lub 10 mg/dobę, RYW w dawce 6, 9 lub 12 mg/dobę, GAL 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, | <u>Główne punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADCS-ADL₂₃ (<i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i>), - ocena w skali NPI, - ocena w skali MMSE, - ocena w skali RUD. <u>Profil bezpieczeństwa.</u> |

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Jadad: 3/5. | <p>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 MEM do potrzeb pacjenta w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą inh bitorem ChE (DON, RYW, GAL).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - widzenie i słyszenie umożliwiające udział pacjenta w testach, - uzyskanie <22 punktów w skali MADRAS oceniającej nasilenie depresji, - stabilny stan medyczny, - 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 endokrynych, sercowo-naczyniowa, - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - objawy choroby psychicznej lub neurologicznej potwierdzone wynikami TK lub MRI, - demencja powikłana inną chorobą organiczną lub choroba Alzheimera, której towarzyszą omamy i majaczenie, - aktualna terapia przeciwnowotworowa lub ukończenie jej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - 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 wyn k testu moczu na obecność narkotyków, - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w trakcie trwania badania, - wcześniejsze leczenie MEM lub udział w badaniu klinicznym nad efektywnością MEM, - prawdopodobieństwo przerwania terapii inhibitorami ChE w trakcie trwania badania. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM + inhibitor ChE n=217 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=214 (ITT). • PLC + inhibitor ChE n=216 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=213 (ITT). | |
| <p>Wilkinson 2012, NCT00862940 <u>Źródło</u> finansowania: H. Lundbeck A/S, Merz Pharmaceuticals GmbH.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (31 ośrodków we Francji, Niemczech, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA, superiority. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodni. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM 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). • PLC. | <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 MRI, - uzyskali ≥12-≤20 punktów w skali MMSE, - dobry ogólny stan zdrowia pacjenta, - pacjent zdolny do przemieszczania się samodzielnie lub z pomocą, - godny zaufania opiekun, - płynna znajomość języka obowiązującego w 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. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy klinicznie istotnego i aktywnego schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, narządów endokrynych, układu sercowo-naczyniowego, niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca lub innymi chorobami, - ciężkie zaburzenia czynności nerek, - wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, - nadwrażliwość na MEM, amantadynę, rymantydynę lub laktozę, - klinicznie istotne choroby neurodegeneracyjne lub inne ciężkie choroby neurologiczne inne od choroby | <p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena tempa atrofii mózgu. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena tempa atrofii hipokampa, - ocena w skali COWAT (<i>Controlled Oral Word Association Test</i>), - ocena w skali CFT (<i>Category Fluency Test</i>), - ocena w skali SIT (<i>Stroop Interference Test</i>), - ocena w skali OT (<i>Orientation Test</i>), - ocena w skali MMSE, - ocena w skali NPI. <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Alzheimera,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 następnych 12 miesięcy. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=134 (zrandomizowani), n=133 (populacja APRS, bezpieczeństwa, FAS), n=110 (populacja FAS-MRI). • PLC n=144 (zrandomizowani, populacja APRS, bezpieczeństwa), n=142 (populacja FAS), n=118 (populacja FAS-MRI). | |
| <p>Saxton 2012, NCT00469456 <u>Źródło finansowania:</u> Fores Laboratories, Inc.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (25 ośrodków w Australii, Południowej Afryce, Nowej Zelandii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni. Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM 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). • PLC. | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 TK lub MRI 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 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, - 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 Alzheimera, - demencja, której towarzyszą inne organiczne zmiany w mózgu lub ciężkie urojenia, - 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 MEM lub udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem MEM 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. <p><u>Liczebność grup</u></p> | <p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali FLCI (<i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>). <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ASHA FACS (<i>American Speech-Language-Hearing Association Functional Linguistic Communication Inventory</i>): subskale: SC (<i>Social Communication</i>) i CBN (<i>Communication of Basic Needs</i>), - ocena w skali CGI-C, - ocena w skali OPT (<i>Oral Production Test</i>), - ocena w skali CPBQ (<i>Caregiver Perceived Burden Questionnaire</i>). <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dysken2014, Dysken 2014, Dysken 2008, NCT00235716 <u>Źródło finansowania:</u> Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program.</p> | <p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (14 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 6 miesięcy-4 lata. Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM 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. • PLC + inhibitor ChE. • witamina E (kapsułki) w dawce 2000 jednostek/dobę (podawana doustnie w 2 dawkach) + inhibitor ChE. • MEM w dawce 20 mg/dobę + witamina E w dawce 2000 jednostek/dobę + inhibitor ChE. | <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=136 (randomizowani), n=133 (populacja ITT), n=135 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=129 (randomizowani), n=124 (ITT), n=129 (populacja bezpieczeństwa). <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - obecność opiekuna (krewnego, przyjaciela) dbającego o stosowanie się do zaleceń leczenia, 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 MEM, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów i ich opiekunów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowaną pierwotną demencją inną niż choroba Alzheimera (np. demencją naczyniową, demencją z ciałami Lewy'ego, demencją czołowo-skroniową, niedoborem witaminy E, niedoczynnnością 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 MEM 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><u>Liczebność grup</u></p> <p>MEM + PLC + inhibitor ChE n=155 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=142 (skuteczność). PLC + inhibitor ChE n=152 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=140 (skuteczność). witamina E + PLC + inhibitor ChE n=152 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=140 (skuteczność). MEM + witamina E + inhibitor ChE n=154 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=139 (skuteczność).</p> | <p><u>Główny punkt końcowy:</u> - ocena w skali ADCS-ADL.</p> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MMSE, - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali zależności od opiekuna (<i>Dependence Scale</i>), - ocena w skali NPI, - ocena w skali CAS wpływu choroby na funkcjonowanie opiekunów (<i>Caregiver Activity Survey</i>). <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ADAS-Cog – Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive, ADAS-cogA – Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive-Attention, ADAS-J-cog – Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADCD/ADL – AD Cooperative Study/ Activities of Daily Living, ADCS-ADL – Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADL₁₉ – 19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADL₂₃ – 23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory, ADCS-CGIC – Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change, ASHA FACS – American Speech-Language-Hearing Association Functional Linguistic Communication Inventory, BADLS – Bristol Activities of Daily Living Scale, BEHAVE-AD – Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease, BGP – Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients, CAS – Caregiver Activity Survey, CBN - Communication of Basic Needs, CDR – Clinical Dementia Rating scale, CDR-SB – Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes, CFT – Category Fluency Test, CGI-C – Clinical Global Impression Change, CIBIC-plus – Clinician's Impression-Based Impression of Change, CIBIC-Plus – Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, CMAI – Cohen-Mansfield Agitation Inventor, CMCS – Caregiver-rated Modified Crichton Scale, COWAT – Controlled Oral Word Association Test, CPBQ – Caregiver Perceived Burden Questionnaire, DEMQOL-Proxy – Dementia Quality of Life, DMN – Default Mode Network, DON – donepezil, FAS – Functional Assessment Staging scale, FAST – Functional Assessment Staging Tool, FLC1 – Functional Linguistic Communication Inventory, GAL – galantamina, GDS – Global Deterioration Scale, GHQ-12 – General Health Questionnaire 12, HIRS – Hachinski Ischemic Rating Scale, J-CGIC – Clinical Global Impression of Change, MENFIS – Mental Function Impairment Scale, MMSE – Mini-Mental State Examination, MRS – spektroskopii rezonansu magnetycznego, NINCDS-ADRDA - Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych, Komunikacji i Udarów – Stowarzyszenie chorych na chorobę Alzheimera i choroby pokrewne., NPI – Neuropsychiatric Inventory, OPT – Oral Production Test, PDS – Progressive Deterioration Scale, RUD – Resource Utilization in Dementia, RYW – rywastygmina, SIB – Severe Impairment Battery, SIT – Stroop Interference Test, SMMSE – Standardized Mini-Mental State Examination, TMT-PA – Trail Making Test – Part A, TPCT – Ten Point Clock-drawing Test.

Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 120 AKL wnioskodawcy].

| Nazwa skali/kwestionariuszy | Opis skali/kwestionariusza |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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, obejmuje domeny: pamięć, zdolności werbalne, orientację, rozumowanie, prakse (ruchy celowe). |
| 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 0-54 punktów w wersji z 19 pozycjami i 0-78 punktów w wersji z 23 pozycjami, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność. |
| 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, obejmuje subskale 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. |
| Skala BADLS (ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>) | skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, punktacja 0-60 punktów, wyższy wynik oznacza mniejszą sprawność. |
| Skala BEHAVE-AD (ang. <i>Behavioral symptoms in Alzheimer's Disease</i>) | skala oceny objawów behawioralnych, 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. |
| 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 CAS (ang. <i>Caregiver Activity Survey</i>) | skala oceny obciążenia opiekuna pacjenta, dotycząca 6 głównych obszarów codziennej aktywności: nadzoru, komunikacji, ubierania, karmienia, dbałości o wygląd, transportu, opiekunowie określają czas przeznaczony na poszczególne czynności. |
| 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, punktacja 0-7: od 1 – bardzo duża poprawa do 7 – bardzo duże pogorszenie, 4 – brak zmian. |
| 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, ocena obejmuje domeny: zdolności poznawcze, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności, zachowanie, ogólny stan pacjenta. |
| 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, 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 DEMQOL-Proxy (ang. <i>Dementia Quality of Life</i>) | skala oceny jakości życia, punktacja 31-134 punktów, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. |
| 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 FLCI (ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>) | skala oceny zdolności komunikacyjnych: punktacja od 0 do 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 GDS (ang. <i>Global Deteriotation 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. |
| Kwestionariusz GHQ-12 (ang. <i>General Health Questionnaire</i>) | skala oceny stanu zdrowia opiekuna, punktacja 0-12 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów psychologicznych u opiekuna, stosowany również w ocenie stanu starszych osób. |
| 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, ocena obejmuje 5 obszarów aktywności poznawczej: orientację, pamięć, uwagę, przypomnianie, słownictwo, prakse konstrukcyjną |

| | |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skala NPI (ang. Neuropsychiatric Inventory) | skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej 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 RUD (ang. Resource Utilization in Dementia) | 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 SIB (ang. Severe Impairment Battery) | skala oceny zaburzeń poznawczych: punktacja od 0 do 100, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze, mniej niż 63 punkty oznacza ciężkie zaburzenia, ocena obejmuje 6 domen: interakcje społeczne, pamięć, zdolności werbalne, orientację, percepcję wzrokową, uwagę, prakseje (ruchy celowe), zdolność konstruowania. |

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie biorównoważności było badaniem randomizowanym (nie opisano metody), otwartym, w układzie krzyżowym, w którym nie podano hipotezy badawczej. Badanie trwało 3 dni i było niskiej jakości (2/5 pkt. w skali Jadad).

W ocenie jakości pozostałych RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz opisano inne elementy metodyki badań, nieuwjęte w ww. skali.

Wszystkie badania były podwójnie zaślepienie, z wyjątkiem 2 badań (Cumbo 2014, Lorenzi 2011), które były otwarte. RCT przeprowadzono w układzie równoległym. Wszystkie badania dotyczyły udowodnienia wyższości interwencji nad placebo, tylko w 1 badaniu (Howard 2012) nie podano hipotezy. W większości były to badania umiarkowanej jakości (3-4/5 pkt wg skali Jadad), co wynikało głównie z braku informacji o metodzie randomizacji i zaślepienia, 5 badań (Reisberg 2003, Winbland 2007, Cumbo 2014, Lorenzi 2011, Dysken 2014) charakteryzowało się słabą jakością (2/5 pkt w skali Jadad), czyli nie zastosowano randomizacji, nie podano informacji o metodzie randomizacji i zaślepienia, lub podano niewłaściwą metodę randomizacji (blokowa), a 1 badanie (Saxton 2012) – wysoką jakości (5/5 pkt w skali Jadad).

Poniżej opisano metodykę badań w podziale na uwzględnioną populację oraz porównania.

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

MEM vs PLC

Wyniki badań Peskind 2006 i Bakchine 2008 skumulowano w metaanalizie. Do badania Bakchine 2008 włączano pacjentów, którzy wcześniej stosowali inhibitory cholinesterazy, ale przegrali to leczenie na ≥ 30 dni przed wizytą skriningową (37,2% populacji randomizowanej). Do badania Peskind 2006 nie włączano chorych, którzy byli leczeni inhibitorami cholinesterazy w czasie 30 dni od skryningu. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (Peskind 2006) lub FAS i CS24/OC (Bakchine 2008). Populację ITT określono jako osoby z populacji bezpieczeństwa z ≥ 1 pomiarem w jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych (n=394). Populację FAS zdefiniowano jako pacjentów z populacji APTS (*All Patients Treated Set* – zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku) z ≥ 1 pomiarem w jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych (n=461), natomiast populację CS24 jako pacjentów z populacji FAS, którzy przyjmowali lek przez czas trwania badania i mieli pomiary w jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych w 24. tygodniu (n=403). W obu badaniach profil bezpieczeństwa analizowano w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (n=403 lub 470). Zarówno w jednym, jak i w drugim badaniu pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: ADAS-cog i CIBIC-Plus. W obu badaniach okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Wyników badania Schmidt 2008 nie włączono do metaanalizy, tylko przedstawiono oddzielnie, ze względu na dłuższy okres leczenia i obserwacji (52 tygodnie). Badanie obejmowało pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia inhibitorami cholinesterazy lub tych z wynikiem >14 w skali MMSE, co wykluczało ich z terapii innymi zarejestrowanymi lekami przeciw demencji. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (n=36). W badaniu nie oceniono bezpieczeństwa ani nie określono głównych punktów końcowych.

MEM vs DON/RYW

W badaniu Cumbo 2014 nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowali inhibitory cholinesterazy w ciągu 30 dni przed włączeniem do niego. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (n=136¹, pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥ 1 pomiar z zakresu skuteczności). Profil

¹ Podano bez uwzględnienia grupy pacjentów przyjmujących galantaminę (n=41).

bezpieczeństwa analizowano w populacji pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku ($n=136$). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była ocena w skali: NPI i BEHAVE-AD. Dawka donepezylu wyniosła 10 mg/dobę (średnia), a rywastygminy – 12 mg/dobę (średnia).

Przeprowadzono porównanie pośrednie między memantyną (Peskind 2006, Bakchine 2008) a donepezylem (Rogers 1998, Krishnan 2003, Homma 2000) ze względu na dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych.

Badania dla memantyny w porównaniu do placebo opisano powyżej.

W 2 badaniach skuteczność kliniczną donepezylu oceniono w populacji ITT a w 1 – w populacji ITT i FEP (*Fully Evaluable Population*). W badaniu Rogers 1998 populację ITT określono jako zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, z dostępnymi pomiarami wstępnymi i ≥ 1 pomiarem po rozpoczęciu leczenia ($n=473$), natomiast populację FEP jako pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie podwójnie zaślepionej, przyjmując $\geq 80\%$ zaplanowanych dawek leku oraz odbyli ≥ 2 wizyty kontrolne, a także nie naruszyli znacząco wymagań protokołu badania. W badaniu Krishnan 2003 populację ITT zdefiniowano jako zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, dla których były dostępne wstępne pomiary i pomiary po rozpoczęciu leczenia ($n=67$). Natomiast w badaniu Homma 2000 populację ITT podano jako zrandomizowanych pacjentów, ze zgodą na udział w nim, których poddano ocenie ≥ 1 raz po rozpoczęciu leczenia i mieli pomiary skuteczności leczenia ($n=268$). Profil bezpieczeństwa oceniono w populacji ITT w badaniu Rogers 1998 ($n=473$), populacji ITT ($n=67$) i PC (*Protocol Compatible* – pacjenci, którzy wypełnili wymagania protokołu badania, $n=228$) w badaniu Krishnan 2003 oraz populacji zrandomizowanych pacjentów (nie uwzględniono 1 osoby, która nie przyszła do szpitala po podaniu leku) w badaniu Homma 2000. We wszystkich 3 badaniach okres leczenia i obserwacji wyniósł: 24 tygodnie, z tym że w badaniu Rogers 1998 dodatkowo było 6 tygodni fazy wyplukania (pojedynczo zaślepiona). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była ocena w skali: ADAS-cog i CIBIC-Plus w badaniach Rogers 1998, ADAS-cog i J-CGIC w badaniu Homma 2000, natomiast nie określono ich w badaniu Krishnan 2003. Dawka donepezylu wyniosła 5 i 10 mg/dobę w badaniu Rogers 1998, 10 mg/dobę w Krishnan 2003 i 5 mg/dobę w Homma 2000.

Przeprowadzono porównanie pośrednie między memantyną (Peskind 2006, Bakchine 2008) a rywastygminą (Winbland 2007, Feldman 2007) ze względu na dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych.

Badania dla memantyny w porównaniu z placebo opisano powyżej.

W obu badaniach wyniki z zakresu skuteczności klinicznej rywastygminy przedstawiono dla populacji ITT. W badaniu Peskind 2006 populację tę zdefiniowano jako zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ważny pomiar z fazy wstępnej oraz po rozpoczęciu badania dotyczący jednego z głównych punktów końcowych (uzyskany w okresie nie dłuższym niż 2 dni od przyjęcia leku, $n=1053$). Natomiast w badaniu Bakchine 2008 populację tę określono jako zrandomizowanych pacjentów, bez względu na fakt przyjęcia lub nie przyjęcia leku ($n=678$). W obu badaniach oceniono profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ważny pomiar z zakresu bezpieczeństwa ($n=1190$, Peskind 2006; $n=677$, Bakchine 2008). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie w badaniu Peskind 2006 i 26 tygodni w badaniu Bakchine 2008. Zastosowana w badaniu dawka rywastygminy wyniosła 3-12 mg/dobę (średnia $9,7 \pm SD 3,4$) mg/dobę w badaniu Peskind 2006 i 2-12 mg/dobę (średnia $8,9 \pm SD 2,93$) w badaniu Bakchine 2008. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była ocena skali: ADAS-cog i ADACS-CGCI w badaniu Winbland 2007 oraz ADAS-cog i CIBIC-Plus w badaniu Feldman 2007.

MEM+DON vs PLC+DON

W czasie włączenia do badania Ashford 2011 86% z grupy memantyny i 67% z placebo przyjmowało donepezyl. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji PP ($n=10$). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 54 tygodnie. Nie podano w nim informacji o zastosowanej dawce donepezylu, ani nie określono pierwszorzędownego punktu końcowego.

MEM+ICHe vs PLC+ICHe

W badaniu Porsteinsson 2008 67,21% pacjentów włączonych do badania było jednocześnie leczonych donepezylem (63,4% vs 71,0%), 17,78% - rywastygminą (20,4% vs 15,2%), a 15,01% - galantaminą (16,2% vs 13,8%). W badaniu Dysken 2014 99,8% pacjentów włączonych do badania otrzymywało inhibitory cholinesterazy: 65% - donepezyl i 32% galantaminę. W obu badaniach wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT. W Porsteinsson 2008 populację tę zdefiniowano jako pacjentów z populacji bezpieczeństwa, dla których wykonano ≥ 1 pomiar dla jednego z pierwszorzędownych punktów końcowych ($n=427$). Natomiast w badaniu Dysken 2014 populację tę określono jako wszystkich, zrandomizowanych pacjentów, dla których były pomiary wstępne i ≥ 1 pomiar uzyskany w trakcie leczenia ($n=282$). W obu badaniach profil bezpieczeństwa oceniono w populacji zrandomizowanych pacjentów ($n=307$, Dysken 2014), przy czym w badaniu Porsteinsson 2008, byli to ci,

którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny w fazie podwójnie zaślepionej ($n=433$). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie w badaniu Porsteinsson 2008 oraz 48 miesięcy (średnia \pm SD: 2,27 \pm 1,22) w badaniu Dysken 2014. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena w skali ADAS-cog i CIBIC-Plus w badaniu Porsteinsson 2008 oraz w skali ADCS-ADL₂₃ w badaniu Dysken 2014. W badaniu Porsteinsson 2008 donapezyl 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, natomiast w badaniu Dysken 2014 nie podano informacji o dawkowaniu inhibitorów cholinesterazy.

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

MEM vs PLC

Badanie Wang 2013 obejmowało pacjentów, którzy nie otrzymywali jakiegokolwiek zatwierdzonego lub badanego leku przeciw otępieniu na 3 miesiące przed włączeniem do badania. W badaniu van Dyck 2007 uczestnikom nie pozwalano na terapię inhibitorami cholinesterazy na 30 dni przed włączeniem oraz w trakcie jego trwania. W badaniu Reisberg 2003 nie podano takich informacji. Wyniki badań: Reisberg 2003, Wang 2013, van Dyck 2007 skumulowano ze względu na: podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT w badaniach: Reisberg 2003 ($n=252$, wszyscy randomizowani) i van Dyck 2007 ($n=336$, dla których dostępny był ≥ 1 pomiar głównego punktu końcowego) oraz w populacji PP w badaniu: Wang 2013 ($n=22$, którzy ukończyli badanie). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ITT w badaniu Reisberg 2003 ($n=252$), populacji osób, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej ($n=350$) w badaniu van Dyck 2007 i nie oceniono bezpieczeństwa w badaniu Wang 2013. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: CIBIC-Plus i ADCS-ADL₁₉ w badaniu Reisberg 2003, SIB w badaniu Wang 2013 oraz ADCS-ADL₁₉ i SIB w badaniu van Dyck 2007. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 28 tygodni w badaniu Reisberg 2003 oraz 24 tygodnie w badaniach: Wang 2013 i van Dyck 2007.

Badania Howard 2012 nie włączono do ww. metaanalizy z powodu dłuższego okresu obserwacji (52 tygodnie). Wyniki w tym badaniu przedstawiono dla populacji ITT, tj. wszyscy pacjenci zrandomizowani ($N=295$) do badania, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku ($N=291$). Głównym punktem końcowym była ocena w skali: MMSE i BADLS.

MEM+DON vs PLC+DON

W badaniu Tariot 2004 uwzględniono pacjentów z aktualną terapią donepezylem trwającą ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do niego i stabilną dawką przez ≥ 3 miesiące. Ok 98% pacjentów z każdej grupy otrzymywało inne leki w trakcie badania (tokoferol, multiwitaminy, kwas acetylosalicylowy, kwas askorbinowy, paracetamol, ginkgo biloba, wapń). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji mITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których był ≥ 1 pomiar w jednym z głównych punktów końcowych ($n=395$). Profil bezpieczeństwa oceniono w populacji zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny w fazie podwójnie zaślepionej ($n=403$). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka donepezylu wyniosła 5-10 mg/dobę. Pierwszorzędowym punktem była ocena w skali SIB i ADCS-ADL₁₉.

MEM+IChE vs PLC+IChE

Do badania Wilkinson 2012 i Saxton 2012 włączano pacjentów z chorobą Alzheimera tylko o umiarkowanym nasileniu, natomiast w pozostałe zarówno chorych o umiarkowanym, jak i ciężkim nasileniu. W badaniu Fox 2012 21,5% pacjentów otrzymywało inhibitory cholinesterazy, a w badaniu Herrmann 2013 – 96% chorych, w badaniu Saxton 2012 – 53% osób (w tym 31,4% – donapezyl, 20,5% galantaminę i 1,1% rywastygminę), natomiast w badaniu Lorenzi 2011 (chorzy przyjmowali inhibitory CHE ≥ 6 miesięcy przed włączeniem) i Wilkinson 2012 (nie wszyscy pacjenci otrzymywali inhibitory ChE) nie podano takich informacji. W badaniu Fox 2012 i Herrmann 2013 pacjenci otrzymywali również inne leki, tj.: przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, benzodiazepiny/nasenne lub przeciwlękowe, w badaniu Lorenzi 2011 pacjenci mogli dostawać leki ≥ 2 tygodnie przed włączeniem do niego, w stabilnej dawce, tj.: przeciwdepresyjne, przeciwzapalne, hipotensyjne, antykoagulanty, diuretyki, nasenne, czy wysokie dawki witaminy E, natomiast w pozostałych badaniach nie podano takich informacji. W 3 badaniach wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla: populacji ITT, którą określono jako zrandomizowanych pacjentów w badaniu Lorenzi 2011 ($n=15$) i Fox 2012 ($n=149$, 4 pacjentów wykluczono przed rozpoczęciem badania z powodu błędów przy randomizacji) lub wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, dla których był ≥ 1 pomiar w skali FLCi w badaniu Saxton 2012 ($n=257$). W pozostałych dwóch badaniach niniejsze wyniki zaprezentowano dla populacji FAS (wszyscy, zrandomizowani pacjenci, leczeni inhibitorami cholinesterazy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny i mieli ≥ 1 pomiar w skali NPI i SIB) w badaniu Herrmann 2013 ($n=324$) oraz populacji FAS-cog ($n=275$, wszyscy pacjenci z populacji APTS, dla których był ≥ 1 pomiar zdolności poznawczych lub zachowania) i FAS-MRI ($n=228$, wszyscy pacjenci z populacji APTS, dla których był ≥ 1 pomiar MRI wykonany po upływie ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) w badaniu Wilkinson 2012. Profil bezpieczeństwa oceniono w: populacji APTS (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny) w badaniu Herrmann 2013 ($n=369$),

Wilkinson 2012 (n=277), Saxton 2012 (n=264), populacji ITT w badaniu Fox 2012, a także nie oceniono go w badaniu Lorenzi 2011. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 tygodnie w badaniu Fox 2012 i Saxton 2012, 24 tygodnie w badaniach Lorenzi 2011 i Herrmann 2013 oraz 52 tygodnie w badaniu Wilkinson 2012. Tylko w badaniu Wilkinson 2012 podano zastosowaną dawkę: donepezylu (średnia 8,1 vs 9,2 mg/dobę w grupie memantyny vs placebo), rywastygminy (średnia 8,7 vs 8,0 mg/dobę), a galantaminy (średnia 21,6 vs 20,0 mg/dobę), a w pozostałych badaniach nie określono dawkowania inhibitorów cholinesterazy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: NPI i SIB (Herrmann 2013), CMAI (Fox 2012), FLCI (Saxton 2012), ocena atrofii mózgu (Wilkinson 2012), natomiast nie określono ich w badaniu Lorenzi 2011.

We wszystkich powyższych badaniach dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę i była zgodna z ChPL Memabix. W niektórych badaniach pierwotną analizę skuteczności wykonywano w populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji (LOCF), w ten sposób radzono sobie w brakującymi danymi a podtrzymującą analizę w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie i dla których były dostępne pomiary (OC) (Peskind 2006, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004). W nielicznych badaniach wykonywano analizy skuteczności tylko dla populacji LOCF (Cumbo 2014, Rogers 1998, Feldman 2007) lub populacji OC (Bakchine 2008, Wang 2013).

Badania prospektywne z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne retrospektywne oceniono za pomocą skali NOS. Natomiast metodykę pozostałych badań opisano biorąc pod uwagę ich typ, populację, schemat leczenia, pacjentów utraconych z badania, oceniane punkty końcowe oraz kryteria włączenia/wyłączenia.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy wykonano jakościową syntezę wyników, która była czytelna. Wyniki badań przedstawiono zarówno w postaci tabelarycznej, jak i opisowej.

W sytuacji, gdy odnalezione badania charakteryzowały się zbliżoną: populacją, interwencją, komparatorami, punktami końcowymi i metodyką (w tym okresem obserwacji) wykonano ilościową syntezę danych. Przyjmowano, że badania włączone do metaanalizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście Cochran Q była $\geq 0,1$. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ww. wartość p, wyniki kumulowano metodą *random effects*. w innych przypadkach stosowano metodę *fixed effects*.

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (poprzez wspólny komparator).

W AKL wnioskodawcy stwierdzono kilka błędów ekstrakcji danych. W związku z czym w niniejszej AWA podano wartości zgodne z publikacjami źródłowymi i ewentualnie przeprowadzono wyliczenia w programie RevMan (informacje podano w pkt 3.3.2. AWA pod tabelami z wynikami). Niniejsze błędy nie powodowały jednak zmiany wnioskowania.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej wyniki istotne statystycznie wyróżniono **pogrubioną czcionką**, natomiast wyniki istotne statystycznie według badań, a nie istotne według szacunków autorów AKL wnioskodawcy lub na odwrót **podkreślono**.

Memantyna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) vs (tabletki powlekane)

Tabela 15. Wyniki badania biorównoważności [wg tab. 2 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | | MEM 20 mg (tabletki ulegające rozpadowi w j. ustnej) n=20 | MEM 20 mg (tabletki powlekane) n=20 | Stosunek średnich [90% CI] | Wartość p |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------|
| AUC₍₀₋₇₂₎ (pg x h/ mL)^A | Średnia | 1 216 001,18 | 1 229 723,25 | 98,88 [97,72; 100,06] | >0,05 |
| C_{max} (pg/mL)^B | geometryczna | 27 090,95 | 26 977,86 | 100,42 [97,12; 103,83] | >0,05 |
| t_{max} (h)^C [mediana, zakres] | | 5,50 [2,00; 16,00] | 8,00 [2,06; 16,00] | - | - |

^A AUC₍₀₋₇₂₎ – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do 72 godzin po przyjęciu leku, ^B – maksymalne stężenie leku w osoczu krwi, ^C – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu krwi.

Wyniki raportu z badania nieopublikowanego wskazują, że stosunek średnich geometrycznych dla pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do 72 godzin po przyjęciu leku i maksymalnego stężenia leku w osoczu mieści się w zakresie 80-125% (90 CI), w związku z czym uzyskane wyniki są porównywalne.

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU

Memantyna vs aktywne komparatory - monoterapia

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapia memantyny vs donepezyl lub vs rywastygmina [wg tab. 23, 32 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR/RB [95% CI] ^A | n/N (%) | | RR/RB [95% CI] ^A |
|---------------------------------------------------|------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | | MEM | DON | | MEM | RYW | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) | Cumbo 2014 | 8/48 (16,7 ^A) | 8/42 (19,0 ^A) | 0,88 [0,37; 2,08] | 8/48 (16,7 ^A) | 7/46 (15,2 ^A) | 1,10 [0,45; 2,71] |
| Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali NPI | | 20 ^A /48 (41,6) | 16 ^A /42 (38,1) | 1,09 [0,66; 1,84] | 20 ^A /48 (41,6) | 19 ^A /46 (41,3) | 1,01 [0,62; 1,64] |
| Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali BEHAVE-AD | | 18 ^A /48 (37,5) | 14 ^A /42 (33,3) | 1,13 [0,65; 1,99] | 18 ^A /48 (37,5) | 12 ^A /46 (26,9) | 1,44 [0,79; 2,65] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (*Cumbo 2014*) w 12 miesięcznym okresie obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezylu oraz pomiędzy memantyną w porównaniu do rywastygminy odnośnie wystąpienia: ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu i prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (wyrażonej jako poprawa w skali NPI – oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD – oceniającej nasilenie objawów behawioralnych).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapia memantyny vs donepezyl lub vs rywastygmina [wg tab. 24-25, 33-34 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | średnia ± SD | | MD (95% CI) | średnia ± SD | | MD (95% CI) | |
|------------------------------------------------|------------------------------------|------------|-------------|-----------------------------|------------|-------------|-----------------------------|
| | MEM (n=48) | DON (n=42) | | MEM (n=48) | RYW (n=46) | | |
| Skala NPI — ocena objawów neuropsychicznych | Ogółem | 29,40±8,08 | 30,85±7,20 | -1,45 [-4,63; 1,73] | 29,40±8,08 | 30,85±7,21 | -1,45 [-4,55; 1,65] |
| | Urojenia | -0,87±0,29 | -0,08±0,88 | -0,79 [-1,05; -0,53] | -0,87±0,29 | -0,55±0,30 | -0,32 [-0,44; -0,20] |
| | Omamy | -0,24±0,40 | -0,17±0,44 | -0,07 [-0,24; 0,10] | -0,24±0,40 | -0,52±0,31 | 0,28 [0,13; 0,43] |
| | Pobudzenie/agresja | -1,07±0,65 | -0,78±0,28 | -0,29 [-0,50; -0,08] | -1,07±0,65 | -1,20±0,20 | 0,13 [-0,07; 0,33] |
| | Depresja/dystoria | -0,12±0,45 | -0,31±0,29 | 0,19 [0,03; 0,35] | -0,12±0,45 | 0,22±0,40 | -0,34 [-0,51; -0,17] |
| | Lęk | -0,58±0,30 | -0,54±0,30 | -0,04 [-0,16; 0,08] | -0,58±0,30 | -0,83±0,28 | 0,25 [0,13; 0,37] |
| | Euforia | -0,14±0,43 | -0,17±0,45 | 0,03 [-0,15; 0,21] | -0,14±0,43 | -0,21±0,40 | 0,07 [-0,10; 0,24] |
| | Apatia | -0,09±0,88 | -0,84±0,29 | 0,75 [0,47; 1,03] | -0,09±0,88 | 0,89±0,25 | -0,98 [-1,24; -0,72] |
| | Odhamowanie | -0,64±0,29 | -0,64±0,29 | 0,00 [-0,12; 0,12] | -0,64±0,29 | -0,43±0,28 | -0,21 [-0,33; -0,09] |
| | Drażliwość/chwiejność | -0,46±0,30 | -0,64±0,29 | 0,18 [0,06; 0,30] | -0,46±0,30 | -0,58±0,30 | 0,12 [-0,001; 0,24] |
| | Zaburzenia zachowania motorycznego | 0,23±0,40 | -0,06±0,73 | 0,29 [0,05; 0,53] | 0,23±0,40 | -0,22±0,40 | 0,45 [0,29; 0,61] |
| | Zaburzenia snu | -0,10±0,44 | -0,21±0,40 | 0,11 [-0,06; 0,28] | -0,10±0,44 | -0,16±0,47 | 0,06 [-0,12; 0,24] |
| | Zaburzenia łaknienia i odżywiania | -0,10±0,44 | -0,09±0,88 | -0,01 [-0,29; 0,27] | -0,10±0,44 | -0,12±0,45 | 0,02 [-0,16; 0,20] |
| Skala BEHAVE-AD — ocena objawów behawioralnych | Ogółem | 29,40±8,08 | 31,79±5,59 | -2,39 [-5,30; 0,52] | 29,40±8,08 | 31,15±6,49 | -1,75 [-4,72; 1,22] |
| | Urojenia i paranoiczne poglądy | -0,78±0,88 | -0,16±0,43 | -0,62 [-0,91; -0,33] | -0,78±0,88 | -0,29±0,47 | -0,49 [-0,78; -0,20] |
| | Omamy | -0,47±0,30 | -0,28±0,39 | -0,19 [-0,33; -0,05] | -0,47±0,30 | -0,37±0,44 | -0,10 [-0,25; 0,05] |
| | Zaburzenia aktywności | 0,01±0,44 | -0,06±0,73 | 0,07 [-0,18; 0,32] | 0,01±0,44 | -0,20±0,43 | 0,21 [0,03; 0,39] |
| | Agresja | -0,97±0,28 | -0,84±0,28 | -0,13 [-0,25; -0,01] | -0,97±0,28 | -1,14±0,43 | 0,17 [0,02; 0,32] |
| | Zaburzenia cyklu dobowego | -0,05±0,73 | -0,02±0,74 | -0,03 [-0,33; 0,27] | -0,05±0,73 | -0,34±0,38 | 0,29 [0,05; 0,53] |
| | Zaburzenia afektywne | -0,24±0,40 | -0,15±0,47 | -0,09 [-0,27; 0,09] | -0,24±0,40 | -0,12±0,44 | -0,12 [-0,29; 0,05] |
| | Lęki i fobie | -0,72±0,78 | -0,76±0,88 | 0,04 [-0,30; 0,38] | -0,72±0,78 | -1,02±0,64 | 0,30 [0,01; 0,59] |

W 1 RCT (*Cumbo 2014*, analiza LOCF) w 12 miesięcznej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezylu wykazano znamienne statystycznie **większą redukcję w wynikach uzyskanych w**

domenach skali NPI, takich jak: urojenia, pobudzenie/agresja oraz domenach skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy, omamy, agresja, a także mniejszą redukcję w wynikach skali NPI w domenach: depresja/dysforia, apatia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: ogólnych wyników uzyskanych w skali NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych) i w jej domenach: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania oraz ogólnych wyników w skali BEHAVE-AD (oceniającej nasilenie objawów behawioralnych)² i w jej domenach: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie.

W 1 RCT (Cumbo 2014, analiza LOCF) w 12 miesięcznej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do rywastygminy wykazano znamienne statystycznie **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie** oraz w **domenach skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego** oraz **domen skali BEHAVE-AD: zaburzenia aktywności, agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęk i fobie**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: ogólnych wyników uzyskanych w skali NPI i w jej domenach: pobudzenie/agresja, euforia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania oraz ogólnych wyników skali BEHAVE-AD i w jej domenach, tj.: omamy, zaburzenia afektywne³.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapii memantyny vs donepezyl lub vs rywastygmina – porównanie pośrednie [wg tab. 27, 36 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie (MEM/KOM) | Dawka (MEM/KOM) [mg/dobę] | n/N (%) | | RR / OR _{PETO} (95% CI) – porównanie pośrednie ^A |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| | | | MEM | Komparator | |
| MEM vs DON | | | | | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem | Peskind 2006 i Bakchine 2008 / Rogers 1998 | 20 / 5 | 36/201 (17,9 ^A) | 23 ^A /154 (15) | 1,60 [0,88; 2,90] |
| | | | 47/318 (14,8) | | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem | Peskind 2006 i Bakchine 2008 / Rogers 1998 i Krishnan 2003 | 20 / 10 | 36/201 (17,9 ^A) | 50 ^A /157 (32) | 0,88 [0,54; 1,44] |
| | | | 47/318 (14,8) | 6/34 (17,6*) | |
| MEM vs RYW | | | | | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem | Peskind 2006 i Bakchine 2008 / Winblad 2007 i Feldman 2007 | 20 / 12 | 36/201 (17,9 ^A) | 63 ^A /297 (21,2) | 0,72 [0,47; 1,11] |
| | | | 47/318 (14,8) | 54/229 (23,6 ^A) | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia | | 20 / 12 | 0/201 (0 ^A) | 8 ^A /297 (2,7) | 0,31 [0,06; 1,56] |
| | | | 4/318 (1,3) | 0/229 (0) | |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. KOM – komparator.

Wyniki porównania pośredniego (obserwacja 24 tygodniowa) nie wykazały różnic znamienych statystycznie pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezylu odnośnie: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (bez względu na analizowaną dawkę komparatora) oraz między memantyną w porównaniu do rywastygminy w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem i z powodu braku skuteczności leczenia.

Tabela 19. Wyniki ciągłe analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapii memantyny vs donepezyl lub vs rywastygmina – porównanie pośrednie [wg tab. 28, 37 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie (MEM/KOM) | Dawka (MEM/KOM) [mg/dobę] | średnia zmiana±SD (n) | | WMD (95% CI) – porównanie pośrednie ^A |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| | | | MEM | Komparator | |
| MEM vs DON | | | | | |
| Skala ADAS-cog –ocena zdolności poznawczych | Peskind 2006 / Rogers 1998 | 20 / 5 | -0,8±7,82 (195) | -0,67±6,29 ^A [SE=0,51] (152) | 0,59 [-27,10; 28,28] |
| | | 20 / 10 | -0,8±7,82 (195) | -1,06±6,25 ^A [SE=0,51] (150) | 0,98 [-26,67; 28,63] |
| Skala CIBIC-Plus –ogólna ocena pacjenta do pojmowania | | 20 / 5 | 4,20±0,96 (196) | 4,15±1,10 ^A [SE=0,09] (149) | 0,04 [-4,00; 4,08] |

² W badaniu obserwowano różnice istotne statystycznie w porównaniu memantyny do donepezylu w wynikach uzyskanych w skali BEHAVE-AD po 6 miesięcznym okresie leczenia (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

³ Dodatkowo w AKL wnioskodawcy poinformowano, że pomiędzy memantyną vs donepezyl oraz memantyną vs rywastygmina nie wykazano różnic znamienych statystycznie w wynikach skali: MMSE (oceniającej stan umysłowy), IADL (oceniającej sprawność w wykonywaniu instrumentalnych czynności dnia codziennego) oraz ADL (oceniającej sprawność w wykonywaniu czynności dnia codziennego).

| | | 20 / 10 | 4,20±0,96 (196) ^B | 4,07±0,85 ^A SE=0,07 (149) | 0,12 [-0,17; 0,41] |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| MEM vs RYW | | | | | |
| Skala ADAS-cog –ocena zdolności poznawczych | Peskind 2006 / Winblad 2007 i Feldman 2007 | 20 / 12 | -0,8±7,82 (195) | -0,6±6,2 (253) | -0,16 [-25,54; 25,23] |
| | | | | 0,8±6,9 (199) | |
| Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena pacjenta do pojmowania | Peskind 2006 / Feldman 2007 | 20 / 12 | 4,20±0,96 (196) | 4,1±1,2 (198) | 0,08 [-4,27; 4,43] |
| Skala ADCS-ADL ₂₃ –ocena sprawności w wykonywaniu codziennych czynności | Peskind 2006 / Winblad 2007 | 20 / 12 | -2,9±10,78 (196) | -0,5±9,5 (254) | -1,70 [-41,49; 38,09] |
| Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych | Peskind 2006 / Winblad 2007 | 20 / 12 | -1,4±16,58 (191) | -2,2±11,9 (253) | -3,0 [-61,47; 55,47] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B podano zgodnie z publikacją źródłową, ponieważ w AKL wnioskodawcy podano nieprawidłową wartość. ^C oszacowania analityka AOTM, w związku z błędem ekstrakcji w AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie (24-26 tygodniowy okres obserwacji⁴, analiza LOCF) wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezylu w wynikach uzyskanych z zastosowaniem: skali ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów), skali CIBIC-Plus (oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania) (bez względu na zastosowaną dawkę komparatora) oraz między memantyną w porównaniu do rywastygminy w wynikach skali: ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-ADL₂₃ (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności), NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych)⁵.

Memantyna vs placebo – monoterapia

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapia memantyny vs placebo [wg tab. 13, 16, 18 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR/OR P _{ETO} (95% CI) ^A | Metaanaliza OR _{PETO} [95% CI] ^A |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| | | MEM | PLC | | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) | Peskind 2006 | 36/201 (17,9 ^A) | 35/202 (17,3 ^A) | 1,03 [0,68; 1,57] | 1,23 [0,88; 1,73] |
| | Bakchine 2008 | 47/318 (14,8) | 14/152 (9,2) | 1,60 [0,93; 2,82] | |
| | Schmidt 2008 | 13/18 (72,2 ^A) | 11/18 (61,1 ^A) | 1,18 [0,73; 1,98] | - |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia | Peskind 2006 | 0/201 (0*) | 5/202 (2,5*) | 0,13 [0,02; 0,78]^{B, C} | 0,37 [0,11; 1,25] |
| | Bakchine 2008 | 4/318 (1,3) | 2/152 (1,3) | 0,96 [0,21; 4,44] | |
| Odpowiedź na leczenie | Bakchine 2008 | 84/268 (31,3) | 34/135 (25,2) | 1,24 [0,89; 1,76] | - |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B OR_{PETO}. ^C NNT=40 [95 CI: 18; 175].

Wyniki metaanalizy (obserwacja 24 tygodnie), jak i poszczególnych RCT (obserwacja 24 lub 52 tygodnie⁶) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo nie wykazały różnic istotnych statystycznie odnośnie wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie⁷. Wyjątkiem było 1 RCT (Peskind 2006), w którym wykazano istotną statystycznie **mniejszą szansę wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia** w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z placebo w 24 tygodniowej obserwacji.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapia memantyny vs placebo [wg tab. 14-15,19 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | Analiza LOCF | | | Analiza OC | | |
|----------------|---------|--------------|----------|------------------------------|-------------|----------|---------------------------------|
| | | średnia ±SD | | MD [95%/99% CI] ^A | średnia ±SD | | MD [95%/99% CI] ^A |
| | | MEM | PLC | | MEM | PLC | |
| Skala ADAS-cog | Peskind | -0,8±7,82 | 1,1±7,88 | -1,9 [-0,45; -0,35] | 0,0±7,84 | 1,0±7,89 | -1,0 [-2,72; 0,72] ^A |

⁴ Wyniki z badania Feldman 2007 pochodzą z 26 tygodniowego okresu obserwacji, natomiast wyniki z badań: Rogers 1998, Peskind 2006 i Winblad 2007 – 24 tygodniowej obserwacji.

⁵ Wyniki porównania pośredniego pomiędzy memantyną a rywastygminą (analiza OC) również nie wykazały różnic istotnych statystycznie w wynikach skali: ADAS-cog i CIBIC-Plus (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

⁶ Wyniki z badania Schmidt 2008 pochodzą z 52 tygodniowego okresu obserwacji, natomiast wyniki z badań: Peskind 2006 i Bakchine 2008 – 24 tygodniowej obserwacji.

⁷ W badaniu Bakchine 2008 pomiędzy grupami wykazano istotnie statystycznie różnice w występowaniu odpowiedzi na leczenie w 12. i 18. tygodniu obserwacji (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

| -ocena zdolności poznawczych | 2006 | (195) | (198) | | (160) | (162) | |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------|
| | Bakchine 2008 | - | - | - | - | -1,93 (268) | -1,08 (135) |
| Skala CIBIC-Plus –ogólna ocena pacjenta do pojmowania | Peskind 2006 | 4,20±0,96 (196) | 4,52±1,06 (197) | -0,32 [-0,52; -0,12] | 4,21±1,00 (164) | 4,49±1,08 (166) | -0,28 [-0,50; -0,06]^A |
| | Bakchine 2008 | - | - | - | 4,12 (268) | 4,19 (135) | -0,07 [-0,30; 0,15] ^B |
| Skala ADCS-ADL ₂₃ –ocena sprawności w wykonywaniu codziennych czynności | Peskind 2006 | -2,9±10,78 (196) | -3,0±10,83 (198) | 0,1 [-2,03; 2,23] | -2,3±10,69 (166) | -2,3±10,89 (168) | 0,0 [-2,31; 2,31] ^A |
| | Bakchine 2008 | - | - | - | -1,99 (267) | -2,08 (134) | 0,09 [-1,52; 1,70] ^B |
| Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych | Peskind 2006 | -1,4±16,58 (191) | 2,1±16,82 (190) | -3,5 [-6,85; -0,15] | -1,2±16,23 (166) | 0,9±16,33 (168) | -2,1 [-5,59; 1,39] ^A |
| | Bakchine 2008 | - | - | - | -1,45 (267) | -2,73 (134) | 1,28 [-0,50; 3,05] ^B |
| Objętość mózgu | Schmidt 2008 | - | - | - | -2,3±2,22 (9) | -2,0±1,92 (12) | -0,3 [-2,07; 1,47] |
| Objętość hipokampa | Schmidt 2008 | - | - | - | -2,4±2,81 (9) | -4,0±3,99 (12) | 1,6 [-1,46; 4,66] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji.

W 1 RCT (*Peskind 2006*) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotne statystycznie **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus** (oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania) w analizie LOCF i OC oraz **ADAS-cog^B** (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów) i **NIP** (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów) w analizie LOCF. W poszczególnych badaniach pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznych w wynikach skal: ADCS-ADL₂₃ (oceniająca sprawności w wykonywaniu codziennych czynności) w analizie LOCF i OC (*Peskind 2006*, *Bakchine 2008*), ADAS-cog i NIP (oceniająca objawy neuropsychiczne) w analizie OC (*Peskind 2006*, *Bakchine 2008*), CIBIC-Plus w analizie OC (*Bakchine 2008*)⁹ w 24 tygodniowej obserwacji oraz w zmianach objętości mózgu i objętości hipokampa w analizie OC (*Schmidt 2008*) w 52 tygodniowej obserwacji.

Ponadto w analizie post-hoc badania *Peskind 2006* (Pomara 2007) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotne statystycznie **mniejszą redukcję w wynikach podskali ADAS-cog**: oceniających **zdolności językowe ogółem** (p=0,002), w tym: **język mówiony** (p=0,047), **porównania** (p=0,035), **odszukiwania słów** (p=0,013) oraz oceniających **pamięć** (p=0,018), w tym **orientację** (p=0,010) i **test zapamiętywania instrukcji** (p=0,003). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie odnośnie: wykonywania poleceń, przypominania słów, nazywania obiektów i palców, rozpoznawanie słów oraz w podskali oceniającej prakse ogółem oraz prakse konstrukcyjna, prakse ideacyjna [wyników nie podano tabelarycznie w niniejszej AWA].

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z donepezylem

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [wg tab. 48 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | OR _{PETO} [95% CI] ^A |
|-----------------------------------------|--------------|-------------|----------|------------------------------------------|
| | | MEM+DON | PLC+DON | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) | Ashford 2011 | 3/7 (42,9*) | 0/6 (0*) | 9,29 [0,77; 111,62] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (*Ashford 2011*) w 54 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w ryzyku: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem.

⁸ W badaniu *Peskind 2006* pomiędzy grupami wykazano także istotną statystycznie różnicę w wynikach skali: ADAS-cog w 8., 12. i 18. tygodniu oraz CIBIC-Plus w 4., 12. i 18. tygodniu trwania badania (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

⁹ W badaniu *Bakchine 2008* pomiędzy grupami wykazano istotną statystycznie różnicę w skali ADAS-cog w 12. i w 18. tygodniu oraz w skali CIBIC-Plus w 12. i 18. tygodniu trwania badania (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [wg tab. 49 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | średnia \pm SD | | MD [95% CI] ^A |
|----------------------------------------------|--------------|------------------|------------------|--------------------------|
| | | MEM+DON (n=4) | PLC+DON (n=6) | |
| Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych | Ashford 2011 | 45,75 \pm 7,99 | 50,39 \pm 8,88 | -4,64 [-15,47; 6,19] |
| NAA/kreatyna | | 1,62 \pm 0,14 | 1,41 \pm 0,10 | 0,21 [-0,06; 0,36] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; NAA – N-Acetylo-Asparaginian.

W 1 RCT (Ashford 2011) w 54 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: wyników uzyskanych w skali ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów) oraz analizowanego stosunku N-acetylo-asparagianianu do kreatyny.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z inhibitorem cholinesterazy

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 59, 61, 63, 66 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR/RB [95% CI] ^A | |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | | MEM+IChE | PLC+IChE | | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) | Porsteinsson 2008 | 23/217 (10,6 ^A) | 25/216 (11,6 ^A) | 0,92 [0,54; 1,55] | |
| | Dysken 2014 | 67/155 (43,2 ^A) | 62/152 (40,8 ^A) | 1,06 [0,81; 1,38] | |
| | Wilkinson 2012 | 30/133 (22,6 ^A) | 30/144 (20,8 ^A) | 1,08 [0,69; 1,69] | |
| | Saxton 2012 | 5/135 (3,7 ^A) | 9/129 (7,0 ^A) | 0,53 [0,19; 1,47] | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia | Porsteinsson 2008 | 1/217 (0,5 ^A) | 1/216 (0,5 ^A) | 1,00 [0,10; 9,50] | |
| | Wilkinson 2012 | 1/133 (0,8 ^A) | 3/144 (2,1 ^A) | 0,36 [0,05; 2,49] | |
| Ocena w skali CGI-C ^B | Poprawa (1-3 pkt.) | Saxton 2012 | 52/133 (39,1) | 35/124 (28,2) | 1,39 [0,98; 1,98] ^C |
| | Brak zmian (4 pkt.) | | 45/133 (33,8) | 43/124 (34,7) | 0,98 [0,70; 1,37] |
| | Pogorszenie (5-7 pkt.) | | 36/133 (27,1) | 46/124 (37,1) | 0,73 [0,51; 1,04] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B analiza LOCF. ^C w publikacji źródłowej podano p=0,033.

W 1 RCT w 12 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w skali CGI-C (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie) (Saxton 2012). W 4 RCT w obserwacji wynoszącej od 12 tygodnia do 48 miesiąca¹⁰ pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012, Dysken 2014, Saxton 2012), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012) i w odsetku pacjentów z oceną w skali CGI-C: w braku zmian i pogorszeniu (Saxton 2012).

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 60, 62, 64-65, 67 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | średnia \pm SD (n) | | MD [95% CI] ^A |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | | MEM+IChE | PLC+IChE | |
| Skala CIBIC-Plus — ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania | Porsteinsson 2008 ^C | 4,38 \pm 1,00 (214) | 4,42 \pm 0,96 (213) | -0,04 [-0,23; 0,15] |
| Skala ADAS-cog — ocena zdolności poznawczych | Porsteinsson 2008 ^C | 28,5 \pm 12,83 (214) | 28,0 \pm 11,94 (213) | 0,5 [-1,85; 2,85] |
| | NCT00235716 ^{B, D} | 11,74 \pm 1,97 [SE=9,03] (21) | 10,85 \pm 2,04 [SE=8,89] (19) | 0,89 [-4,67; 6,45] |
| Skala ADCS-ADL ₂₃ — ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności | Porsteinsson 2008 ^C | 51,8 \pm 15,89 (214) | 52,0 \pm 15,70 (213) | -0,2 [-3,20; 2,80] |
| | NCT00235716 ^{B, D} | -24,60 \pm 3,18 [SE=17,42] (30) | -27,55 \pm 3,38 [SE=16,90] (25) | 2,95 [-6,17; 12,07] |
| Skala NPI — ocena objawów neuropsychicznych | Porsteinsson 2008 ^C | 12,9 \pm 14,48 (212) | 12,6 \pm 14,56 (209) | 0,3 [-2,47; 3,07] |
| | NCT00235716 ^{B, D} | 2,79 \pm 2,60 [SE=14,24] (30) | 0,30 \pm 2,79 [SE=13,95] (25) | 2,49 [-5,00; 9,98] |
| | Wilkinson 2012 ^C | bd | bd | 0,61 \pm 1,29, p>0,05 |
| Skala MMSE — krótka ocena stanu | Porsteinsson 2008 ^C | 16,5 \pm 5,38 (210) | 16,4 \pm 5,08 (198) | 0,1 [-0,92; 1,12] |

¹⁰ W badaniu Porsteinsson 2008 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, w badaniu Dysken 2014 – 48 miesięcy, w badaniu Wilkinson 2012 – 52 tygodnie, a w badaniu Saxton 2012 – 12 tygodnie.

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| umysłowego | | NCT00235716 ^{B, D} | -5,98±0,98 [SE=4,49] (21) | -5,42±1,02 [SE=4,45] (19) | -0,56 [-3,33; 2,21] |
| | | Wilkinson 2012 ^C | bd | bd | 0,19±0,42, p>0,05 |
| Skala CAS — ocena obciążenia opiekuna [godziny] | | NCT00235716 ^{B, D} | 9,27±2,80 [SE=15,34] (30) | 12,17±3,03 [SE=15,15] (25) | -2,90 [-11,00; 5,20] |
| Test COWAT – test płynności słownej | | Wilkinson 2012 ^C | bd | bd | 1,41±0,82, p>0,05 |
| Test CFT – test płynności słownej | | | bd | bd | 0,82 (0,53), p>0,05 |
| ADAS-cog-OT – ocena zdolności poznawczych i orientacji | | | bd | bd | -0,13±0,20, p>0,05 |
| Test Stroop C – test zdolności poznawczych | | | bd | bd | -0,58±5,77, p>0,05 |
| Test Stroop I – test zdolności poznawczych | | | bd | bd | 9,86±5,80, p>0,05 |
| Atrofia mózgu [ml/rok] | Ogółem | Wilkinson 2012 ^D | 15,2±10,2 (110) | 15,3±9,9 (118) | -0,1 [-2,71; 2,51] |
| | Monoterapia | | 11,9±18,7 (31) | 11,8±18,7 (32) | 0,1 [-6,14; 9,34] |
| | Terapia skojarzona | | 16,6±11,7 (79) | 16,7±11,4 (86) | -0,1 [-3,63; 3,43] |
| Objętość hipokampa [mm ³ /rok] | | NCT00862940 ^F | -218±182 (95) | -220±171 (109) | 2,0 [-46,47; 50,47] |
| Skala FLCI – ocena zdolności komunikacyjnych | | Saxton 2012 ^C | 0,7±6,92 [SE=0,6] (133) | -0,6±6,68 [SE=0,6] (124) | 1,3 [-0,37; 2,97] |
| Skala ASHA FACS (SC+CBN) – ocena zdolności komunikacyjnych | | | 0,5±23,07 [SE=2,0] (133) | -5,3±23,38 [SE=2,1] (124) | 5,8 [0,12; 11,48] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B rejestr badania Dysken 2014. ^C analiza LOCF.

^D wyniki dla 48 miesięcznego okresu obserwacji. ^E podano zgodnie z publikacją źródłową, ponieważ w AKL wnioskodawcy podano nieprawidłową wartość (błąd ekstrakcji). ^F rejestr badania Wilkinson 2012.

W 1 RCT w 12 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano istotnie statystycznie **lepszy wyniki w skali ASHA FACS** (oceniające komunikację społeczną i komunikację podstawowych potrzeb) (Saxton 2012). W 4 RCT w okresie obserwacji wynoszącym od 24 tygodni do 48 miesięcy¹¹ pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w wynikach: skali NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych), skali MMSE (oceniającej stan umysłowy pacjentów) (Porsteinsson 2008, NCT00235716, Wilkinson 2012), skali ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze), skali ADCS-ADL₂₃ (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności) (Porsteinsson 2008, NCT00235716), skali CIBIC-Plus (oceniająca ogólną zdolności pacjenta do pojmowania) (Porsteinsson 2008), skali CAS (oceniająca obciążenie opiekuna) (NCT00235716), skali FLCI (Saxton 2012), w testach COWAT, CFT (oceniających płynność słowną), w testach Stroop C, Stroop I i skali ADAS-cog-OT (oceniających zdolności poznawcze), ocenie atrofii mózgu i zmian w objętości hipokampa (Wilkinson 2012).^{12,13,14}

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU

Memantyna vs placebo - monoterapia

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapia memantyny vs placebo [wg tab. 5, 8 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR/OR _{PETO} [95% CI] | Metaanaliza RR [95% CI] |
|--------------------------------|--------------|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| | | MEM | PLC | | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu | Howard 2012a | 25/76 ^C (32,9 ^A) | 18/73 (24,7 ^A) | 1,33 [0,81; 2,23] | - |

¹¹ W badaniu Porsteinsson 2008 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, w badaniu Dysken 2014 – 48 miesięcy, a w badaniu Wilkinson 2012 – 52 tygodnie.

¹² W badaniu Porsteinsson 2008 i Wilkinson 2012 pomiędzy grupami nie wykazano również różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych w analizie OC (wyników nie przedstawiono w niniejszej AWA).

¹³ W badaniu NCT00235716 pomiędzy grupami nie wykazano również różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych w okresie obserwacji: 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 miesięcy i średniej 2,27 lat oraz dodatkowo w wynikach skali MMSE – subpopulacja o łagodnym nasileniu choroby (20-26 punktów) i skali MMSE – subpopulacja o umiarkowanym nasileniu choroby (12-19 punktów) w okresie obserwacji 2,27 lat (średnia), wyjątkiem były wyniki skali ADAS-cog w 6 miesięcznym okresie obserwacji, które były istotnie statystycznie lepsze w grupie memantyny (wyników nie przedstawiono w niniejszej AWA).

¹⁴ W badaniu Saxton 2012 pomiędzy grupami wykazano różnice istotne statystycznie w wynikach skali FLCI w 4 i 8 tygodniu obserwacji i w skali ASHA FACS w 8 tygodniu obserwacji (wyników nie przedstawiono w niniejszej AWA).

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|
| (ogółem) | Reisberg 2003 | 29/126 (23,0 ^A) | 42/126 (33,3 ^A) | 0,69 [0,46; 1,03] | 0,82 [0,63; 1,06] |
| | Wang 2013 | 2/13 (15,4 ^A) | 2/13 (15,4 ^A) | 1,00 [0,20; 5,10] | |
| | van Dyck 2007 | 44/178 (24,7) | 46/172 (26,7) | 0,92 [0,65; 1,32] | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia | van Dyck 2007 | 0/178 (0 ^A) | 3/172 (1,7 ^A) | 0,13 [0,01; 1,25] ^B | - |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B OR_{PETO}. ^C 2 pacjentów nie rozpoczęło leczenia i zostali wykluczeni z populacji ITT.

Zarówno wyniki metaanalizy 3 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja¹⁵), jak i poszczególnych 4 RCT (24-52 tygodniowa obserwacja¹⁶) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo nie wykazały różnic istotnych statystycznie w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem. W 1 RCT (*van Dyck 2007*) pomiędzy grupami wykazano brak różnic znamiennej statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

¹⁵ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, a w badaniach: Wang 2013, van Dyck 2007 – 24 tygodnie.

¹⁶ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, w badaniach: Wang 2013, van Dyck 2007 – 24 tygodnie, a w badaniu Howard 2012a – 52 tygodnie.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapii memantyny vs placebo [wg tab. 6-7 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | Analiza LOCF | | | | Analiza OC | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | | średnia zmiana \pm SD (N) | | MD [95% CI] | Metaanaliza WMD [95% C] | średnia zmiana \pm SD (N) | | MD [95% CI] | Metaanaliza WMD [95% C] |
| | | MEM | PLC | | | MEM | PLC | | |
| Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania | Reisberg 2003 | 4,5 \pm 1,12 (118) | 4,8 \pm 1,09 (118) | -0,3 [-0,58; -0,02] | -0,30 [-0,58; -0,02] | 4,4 \pm 1,12 (97) | 4,7 \pm 1,13 (84) | -0,3 [-0,63; 0,03] | -0,30 [-0,63; 0,03] |
| | van Dyck 2007 | 4,3 \pm 1,1* [SE=1,0] (171) | 4,6 \pm 1,2,8* [SE=1,0] (163) | -0,3 [-3,08; 2,48] | | 4,3 \pm 1,2,7* [SE=1,1] (134) | 4,6 \pm 1,1,3* [SE=1,0] (127) | -0,3 [-3,22; 2,62] | |
| Skala ADCS-ADL ₁₉ – ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności | Reisberg 2003 | -3,1 \pm 6,79 (124) | -5,2 \pm 6,33 (123) | 2,1 [0,46; 3,74] | 1,41 [0,24; 2,58] | -2,5 \pm 6,27 (97) | -5,9 \pm 6,78 (84) | 3,4 [1,50; 5,30] | 2,15 [-0,20; 4,50] |
| | van Dyck 2007 | -2,0 \pm 7,85* [SE=0,6] (171) | -2,7 \pm 7,71* [SE=0,6] (165) | 0,7 [-0,96; 2,36] | | -1,3 \pm 6,92* [SE=0,6] (133) | -2,3 \pm 6,76* [SE=0,6] (127) | 1,0 [-0,66; 2,66] | |
| Skala SIB – ocena zaburzeń poznawczych | Reisberg 2003 | -4,0 \pm 11,34 (124) | -10,1 \pm 13,50 (123) | 6,1 [2,99; 9,21] | 3,25 [-2,23; 8,74] | -4,5 \pm 11,48 (96) | -10,2 \pm 12,66 (83) | 5,7 [2,16; 9,24] | 3,69 [0,01; 7,36] |
| | van Dyck 2007 | -2,0 \pm 13,04* [SE=1,0] (170) | -2,5 \pm 12,85* [SE=1,0] (165) | 0,5 [-2,27; 3,27] | | -1,8 \pm 12,6* [SE=1,1] (131) | -2,4 \pm 13,5* [SE=1,2] (126) | 0,6 [-2,59; 3,79] | |
| | Wang 2013 | - | - | - | | 0,0 \pm 7,2 (11) | -5,6 \pm 5,9 (11) | 5,6 [0,10; 11,10] | |
| Skala MMSE – krótka ocena stanu umysłowego | Reisberg 2003 | -0,5 \pm 2,40 (124) | -1,2 \pm 3,02 (124) | 0,7 [-0,21; 1,38] | - | -0,6 \pm 2,61 (97) | -0,9 \pm 3,09 (82) | 0,3 [-0,53; 1,13] | 0,41 [-0,40; 1,22] |
| | Wang 2013 | - | - | - | - | 1,2 \pm 2,6 (11) | -0,4 \pm 4,0 (11) | 1,6 [-1,22; 4,42] | |
| Skala FAST – funkcjonalna ocena zaawansowania choroby | Reisberg 2003 | 0,2 \pm 1,24 (121) | 0,6 \pm 1,39 (118) | -0,4 [-0,73; -0,07] | -0,34 [-0,55; -0,13] | 0,1 \pm 1,24 (97) | 0,5 \pm 1,38 (84) | -0,4 [-0,78; -0,02] | -0,33 [-0,56; -0,11] |
| | van Dyck 2007 | 0,3 \pm 1,23* [SE=0,1] (151) | 0,6 \pm 1,19* [SE=1,0] (141) | -0,3 [0,58; -0,02] | | 0,3 \pm 1,15* [SE=0,1] (133) | 0,6 \pm 1,13* [SE=0,1] (127) | -0,3 [-0,58; -0,02] | |
| Skala GDS – ocena ogólnej deterioracji | Reisberg 2003 | 0,1 \pm 0,47 (121) | 0,2 \pm 0,48 (119) | -0,1 [-0,22; 0,02] | - | 0,1 \pm 0,49 (97) | 0,2 \pm 0,48 (84) | -0,1 [-0,24; 0,04] | - |
| Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych | Reisberg 2003 | 0,5 \pm 15,76 (120) | 3,8 \pm 16,06 (119) | -3,3 [-7,33; 0,73] | -1,58 [-4,33; 1,16] | 0,1 \pm 15,92 (97) | 2,9 \pm 16,13 (84) | -2,8 [-7,48; 1,88] | -1,36 [-4,14; 1,42] |
| | van Dyck 2007 | 1,0 \pm 16,50* [SE=1,3] (161) | 1,1 \pm 17,37* [SE=1,4] (154) | -0,1 [-3,84; 3,64] | | 0,5 \pm 15,0* [SE=1,3] (133) | 1,0 \pm 15,8* [SE=1,4] (127) | -0,5 [-4,24; 3,24] | |
| | Wang 2013 | - | - | - | | 5,0 \pm 10,0 (11) | 6,0 \pm 11,5 (11) | -1,0 [-10,01; 8,01] | |
| Skala RUD – ocena obciążenia opiekuna | Reisberg 2003 | bd | bd | 45,8 [10,37; 81,27] | - | bd | bd | 45,8 [10,37; 81,27] | - |
| Skala BGP – ogólna ocena zachowania pacjentów geriatrycznych | van Dyck 2007 | 0,6 \pm 6,14* [SE=0,5] (151) | 1,5 \pm 7,12* [SE=0,6] (141) | -0,9 [-2,42; 0,62] | - | 0,4 \pm 6,92* [SE=0,6] (133) | 1,1 \pm 6,76* [SE=0,6] (127) | -0,7 [-2,36; 0,96] | - |
| Skala BGP – ocena uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki | van Dyck 2007 | 0,5 \pm 4,92* [SE=0,4] (151) | 1,4 \pm 4,75* [SE=0,4] (141) | -0,9 [-2,01; 0,21] | - | 0,4 \pm 4,61* [SE=0,4] (133) | 1,2 \pm 5,63* [SE=0,5] (127) | -0,8 [-2,05; 0,45] | - |
| Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych | Wang 2013 | - | - | - | - | 1,2 \pm 4,7 (11) | -1,9 \pm 5,5 (11) | 3,1 [-1,18; 7,38] | - |

Wyniki metaanalizy 2 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja¹⁷) wykazały, że otrzymywanie memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie **lepszymi wynikami w skali: CIBIC-Plus** (oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania), **ADCS-ADL₁₉** (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności) oraz **FAST** (oceniającej zaawansowanie choroby) **w analizie LOCF**. W niniejszej metaanalizie dla porównywanych grup nie uzyskano różnic znamiennej statystycznie odnośnie wyników w skali: SIB (oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych) i NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów).

Wyniki 1 RCT (*Reisberg 2003*, analiza LOCF) wykazały pomiędzy analizowanymi grupami znamienne statystycznie **różnice** na korzyść analizowanej interwencji **w skalach: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, SIB, FAST, RUD** (oceniającej obciążenie opiekuna). W poszczególnych RCT (analiza LOCF) pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach skal: NPI w obu badaniach (*van Dyck 2007, Reisberg 2003*), CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, SIB, FAST, BGP (oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki) (*van Dyck 2007*), MMSE (krótko oceniającej stan umysłowy), GDS (oceniającej ogólną deteriorację) (*Reisberg 2003*).

W metaanalizie 2-3 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja¹⁸) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie **lepsze wyniki w skali: SIB** oraz **FAST w analizie OC**. W niniejszej metaanalizie pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w wynikach skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, MMSE, NPI.

Wyniki poszczególnych 3 RCT (analiza OC) wykazały pomiędzy analizowanymi grupami znamienne statystycznie **różnice** na korzyść analizowanej interwencji **w skali: ADCS-ADL₁₉, RUD** (*Reisberg 2003*), **FAST** (*van Dyck 2007, Reisberg 2003*), **SIB** (*van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013*). W niniejszych RCT pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do skali: CIBIC-Plus, MMSE (*van Dyck 2007, Reisberg 2003*), ADCS-ADL₁₉ (*van Dyck 2007*), GDS (*Reisberg 2003*), NPI, BGP (*van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013*), ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów) (*Wang 2013*).¹⁹

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapii memantyny vs placebo [wg tab. 6-7 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | średnia | | MD (95% CI) ^A |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|------------|------------|-------------------------------|
| | | MEM (n=74) | PLC (n=73) | |
| Skala SMMSE – standaryzowana krótka ocena stanu umysłowego | Howard 2012b | bd | bd | 1,7 [0,8; 2,5] |
| Skala BADLS – skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym | | bd | bd | -2,6 [-4,3; -0,8] |
| Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych | | bd | bd | -2,9 [-7,8; 1,9] ^B |
| Skala DEMQOL-Proxy – skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją | | bd | bd | 0,5 [-3,9; 4,9] ^B |
| Skala GHQ-12 – skala oceny jakości życia u opiekunów | | bd | bd | -0,5 [-1,2; 0,3] ^B |

^A wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem regresji z powtarzanymi pomiarami. ^B 99% CI.

W 1 RCT (*Howard 2012*) w 52 tygodniowej obserwacji wykazano, że podanie memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie **lepszymi wynikami w skali SMMSE** (oceniającej stan umysłowy pacjentów) i **w skali BADLS** (oceniającej funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie odnośnie skali: NPI (oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów), DEMQOL-Proxy (oceniającej jakość życia pacjentów) oraz GHQ-12 (oceniającej jakość życia opiekunów pacjentów).

¹⁷ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, a w badaniu van Dyck 2007 – 24 tygodnie

¹⁸ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, a w badaniach: Wang 2013, van Dyck 2007 – 24 tygodnie

¹⁹ W badaniu Wang 2013 pomiędzy grupami nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w pomiarach: stężenia białka T-tau, białka P-tau₁₈₁, amyloidu β40 i amyloidu β42 (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z donepezylem

Tabela 29. Wyniki dychotomiczne analizy skuteczności klinicznej memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [wg tab. 41, 44 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR/RB [95% CI] ^A | NNT [95% CI] ^A |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | MEM + DON | PLC + DON | | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) | Tariot 2004 | 30/202 (14,9 ^A) | 51/201 (25,4 ^A) | 0,59 [0,39; 0,87] | 10 [5; 37] |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia | | 1/202 (0,5 ^A) | 3/201 (1,5 ^A) | 0,33 [0,05; 2,29] | - |
| Poprawa lub brak zmian w skali CIBIC-Plus | | 109 ^A /198 (55) | 88 ^A /196 (45) | 1,23 [1,01; 1,50] | 10 [5; 376] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (Tariot 2004) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy grupą przyjmującą memantynę z donepezylem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z donepezylem wykazano istotnie statystycznie: **mniejsze ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu ogółem oraz większy odsetek pacjentów z poprawą lub brakiem zmian w skali CIBIC-Plus**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Ponadto w analizie odpowiedzi z badania Tariot 2004 (van Dyck 2006, analiza OC) porównano memantynę w skojarzeniu z donepezylem do placebo z donepezylem, w wyniku czego wykazano istotnie statystycznie **większy odsetek pacjentów z poprawą w skali SIB: poprawa >0 punktów i ≥8 punktów, większy odsetek pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w poszczególnych skalach: SIB, ADCS-ADL₁₉** (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie), **CIBIC-Plus, NPI, SIB/ADCS-ADL₁₉/CIBIC-Plus, SIB/ADCS-ADL₁₉/CIBIC-Plus/NPI, większy odsetek pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w dwóch skalach: SIB+NPI, SIB+ADCS-ADL₁₉, NPI+CIBIC-Plus** (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie), **większy odsetek pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w trzech skalach: NPI+SIB+CIBIC-Plus, NPI+SIB+ADCS-ADL₁₉, SIB+CIBIC-Plus+ADCS-ADL₁₉**. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w skali SIB: poprawa ≥4 punktów i ≥12 punktów (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), odsetka pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w dwóch skalach: SIB+CIBIC-Plus, NPI+ADCS-ADL₁₉, CIBIC-Plus+ADCS-ADL₁₉, odsetka pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w trzech skalach: NPI+CIBIC-Plus+ADCS-ADL₁₉ [wyników nie przedstawiono tabelarycznie w niniejszej AWA].

W analizie post-hoc z badania Tariot 2004 (Feldman 2006, analiza OC) pomiędzy memantynę w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem wykazano znamieny statystycznie **większy odsetek pacjentów z poprawą >0 punktów w skali ADCS-ADL₁₉**, natomiast nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odsetku pacjentów z poprawą ≥0, ≥4 i ≥8 punktów w skali ADCS-ADL₁₉ [wyników nie przedstawiono tabelarycznie w niniejszej AWA].

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezylem [wg tab. 42, 45 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | Analiza | średnia zmiana ± SD (n) | | MD (95% CI) ^A |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| | | | MEM + DON | PLC + DON | |
| Skala SIB – ocena zaburzeń poznawczych | Tariot 2004 | LOCF | 0,9±9,43 ^A [SE=0,67] (198) | -2,5±9,66 ^A [SE=0,69] (196) | 3,4 [1,51; 5,29] |
| | | OC | 1,0±9,15 ^A [SE=0,70] (171) | -2,4±9,15 ^A [SE=0,74] (153) | 3,4 [1,40; 5,40] |
| Skala ADCS-ADL ₁₉ – ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności | | LOCF | -2,0±7,04 ^A [SE=0,50] (198) | -3,4±7,16 ^A [SE=0,51] (197) | 1,4 [-0,00; 2,80] ^C |
| | | OC | -1,7±6,69 ^A [SE=0,51] (172) | -3,3±6,78 ^A [SE=0,55] (152) | 1,6 [0,13; 3,07] |
| Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania | | LOCF | 4,41±1,04 ^A [SE=0,074] (198) | 4,66±1,05 ^A [SE=0,075] (196) | -0,25 [-0,46; -0,04] |
| | | OC | 4,38±1,06 ^A [SE=0,081] (172) | 4,64±1,07 ^A [SE=0,087] (152) | -0,26 [-0,49; -0,03] |
| Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych | | LOCF | -0,1±11,2 [SE=0,98] (193) | 3,7±14,0 [SE=0,99] (189) | -3,8 [-6,34; -1,26] |
| | | OC | -0,5±12,9 [SE=0,99] (171) | 2,9±13,1 [SE=1,06] (152) | -3,4 [-6,24; -0,56] |
| Skala NPI – subskala oceny obciążenia | | LOCF | 0,0±6,4 (193) | 1,2±7,1 (189) | -1,2 [-2,55; 0,15] |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| opiekuna | OC | 0,0±6,5 (bd) | 1,2±7,4 (bd) | -1,2 ^A , p=0,101 ^B |
| Skala BGP – subskala oceny uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki | LOCF | 0,8±5,03 ^A [SE=0,37] (185) | 2,3±5,08 ^A [SE=0,38] (179) | -1,5 [-2,54; -0,46] |
| | OC | 0,6±4,85 ^A [SE=0,37] (172) | 2,2±4,92 ^A [SE=0,40] (151) | -1,6 [-2,67; -0,53] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji. ^C wynik oszacowany przez autorów AKL wnioskodawcy (p=0,05), natomiast w publikacji źródłowej podano p=0,02.

W 1 RCT (*Tariot 2004*, analiza LOCF i OC) w 24 tygodniowej obserwacji wykazano, że podanie memantyny w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem wiąże się z istotnie statystycznie **lepszym wynikiem w skali: SIB** (oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych), **ADCS-ADL₁₉** (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności) (według obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie w analizie LOCF), **CIBIC-Plus** (oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania), **NPI** (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów) oraz **BGP** (oceniającej uzależnienie pacjentów geriatrycznych od opieki). Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic w subskali NPI (oceniającej obciążenie opiekuna pacjenta).²⁰

W analizie post-hoc badania Tariot 2004 (*Feldman 2006*, analiza OC) pomiędzy memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem wykazano istotnie statystycznie **lepsze** wyniki uzyskane w domenach skali **ADCS-ADL₁₉**, takich jak: **dbanie o wygląd, oglądanie telewizji i odnajdowanie przedmiotów** oraz w podskalach skali **ADCS-ADL₁₉**: **znaczna sprawność** (według oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie) i **zależność/niezależność od opiekuna** (według oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w skali **ADCS-ADL₁₉** w następujących domenach: 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 subskalach dotyczących sprawności w wykonywaniu codziennych czynności i prostych czynności motorycznych/praksji.

W analizie post-hoc badania Tariot 2004 (*Schmitt 2006*, analiza LOCF i OC) pomiędzy memantyną podawaną z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem wykazano istotnie statystycznie **lepsze** wyniki w domenach skali **SIB**, takich jak: **pamięć** (według oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie), **słownictwo i praksje** oraz w podskalach skali **SIB dotyczących pamięci, słownictwa i praksji**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w skali **ADCS-ADL₁₉** w domenach: interakcje społeczne, orientacje, uwaga, zdolności wzrokowo-przestrzenne, konstruowanie, reagowanie na imię.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z inhibitorem cholinesterazy

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 52, 54 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A |
|-----------------------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | | MEM + IChE | PLC + IChE | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) | Herrmann 2013 | 31/182 (17,0 ^A) | 32/187 (17,1 ^A) | 1,00 [0,64; 1,56] |
| | Fox 2012 | 25 (33,8*) | 21 (26,6*) | 1,27 [0,79; 2,07] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

W 2 RCT (*Herrmann 2013*, *Fox 2012*) w 12-24 tygodniowej obserwacji²¹ pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy nie wykazano różnic znamienych statystycznie w ryzyku: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem).

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 51, 53, 55 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | średnia zmiana ± SD (n) | | MD (95% CI) ^A |
|-----------------------------------------------|--------------|-------------------------|----------------|---------------------------------------|
| | | MEM + IChE | PLC + IChE | |
| Skala MMSE - krótka ocena stanu umysłowego | Lorenzi 2011 | 10,71±3,73 (7) | 14,13±4,96 (8) | -3,42 [-7,92; 1,08] |
| Ocena niewerbalnego rozumowania w teście RCPM | | 5,71±8,83 (7) | 6,63±6,46 (8) | -0,92 [-8,68; 6,84] |
| Ocena zdolności konstruowania w teście ROcfc | | 10,85±4,50 (7) | 2,31±2,66 (8) | 8,54 [4,86; 12,22]^B |

²⁰ W analizie post-hoc z badania Tariot 2004 (*Cummings 2006*) pomiędzy porównywanymi grupami wykazano znamienne statystycznie lepszy wynik w skali NPI oraz podskali NPI w 12 tygodniowym okresie obserwacji (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

²¹ W badaniu Herrmann 2013 okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie, a w badaniu Fox 2012 – 12 tygodnie.

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| Ocena uwagi i funkcji wykonawczych | test TMT A [s] | | 388,86±130,41 (7) | 287,75±128,24 (8) | 101,11 [-29,99; 232,21] |
| | test TMT B [s] | | 683,43±140,17 (7) | 558,20±229,70 (8) | 125,23 [-71,15; 321,61] |
| | test TMT B-A [s] | | 294,57±17,15 (7) | 276,75±117,50 (8) | 17,82 [-70,44; 106,08] |
| Ocena zdolności werbalnych | płynność semantyczna | | 7,14±9,32 (7) | 9,50±6,20 (8) | -2,36 [-10,27; 5,55] |
| | płynność literowa | | 6,14±6,52 (7) | 8,60±6,30 (8) | -2,46 [-8,95; 4,03] |
| | zdolność rozumienia w teście Token | | 17,60±9,22 (7) | 19,10±8,30 (8) | -1,50 [-10,36; 7,36] |
| Ocena pamięci krótko- i długotrwałej | przypominanie opowieści | | 1,25±2,58 (7) | 0,88±0,69 (8) | 0,37 [-1,48; 2,22] |
| | przypominanie złożonej figury w teście Rey-Osterich | | 0,00±0,00 (7) | 0,13±0,35 (8) | -0,13 [-0,39; 0,13] |
| | przypominanie cyfr w teście digit span | | 1,43±1,80 (7) | 2,88±2,00 (8) | -1,45 [-3,39; 0,49] |
| | test pojemności pamięci przestrzennej | | 1,43±1,50 (7) | 1,88±2,00 (8) | -0,45 [-2,26; 1,36] |
| Skala NPI — ocena objawów neuropsychicznych ^D | Herrmann 2013 | | -3,90±15,64 [SE=1,24] (159) | -5,13±15,80 [SE=1,23] (165) | 1,23 [-2,19; 4,65] |
| | Fox 2012 | | 18,4 [95% CI: 15,1; 21,8] (73) | 27,8 [95% CI: 23,2; 32,4] (65) | -9,6 [-15,0; -4,3]^C |
| Skala SIB — ocena zaburzeń poznawczych ^D | Herrmann 2013 | | -2,34±9,58 [SE=0,76] (159) | -1,86±9,63 [SE=0,75] (165) | -0,48 [-2,57; 1,61] |
| | Fox 2012 | | 53,2 [95% CI: 45,7; 60,7] (72) | 46,4 [95% CI: 38,4; 54,3] (77) | 8,0 [3,1; 13,0]^C |
| Skala CIBIC-Plus — ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania ^E | NCT00857649 ^F | | 4,68±1,28 [SE=0,11] (135) | 4,63±1,30 [SE=0,11] (140) | 0,05 [-0,26; 0,36] |
| Skala ADCS-ADL ₁₉ — ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności ^E | | | -4,36±7,81 [SE=0,67] (136) | -2,56±7,69 [SE=0,65] (140) | -1,80 [-3,63; 0,03] ^G |
| Skala CMAI – ocena pobudzenia Cohen-Mansfield | NCT00857649 ^{E, F} | | -0,26±9,14 (SE=0,79) (134) | -1,16±9,31 [SE=0,79] (139) | 0,90 [-1,29; 3,09] |
| | Fox 2012 ^D | | 53,5 [95% CI: 49,0; 57,9] (72) | 57,3 [95% CI: 52,8; 61,8] (77) | -3,8 [-9,1; 1,5] ^C |
| Skala SMMSE – standaryzowana krótka ocena stanu umysłowego ^D | Fox 2012 | | 8,2 [95% CI: 6,6; 9,7] (72) | 6,8 [95% CI: 5,4; 8,2] (77) | 1,4 [0,4; 2,4]^C |
| Skala CGI-C – ogólna ocena stanu pacjenta ^D | | | 3,1 [95% CI: 2,7; 3,4] (72) | 3,4 [95% CI: 3,1; 3,8] (77) | -0,3 [-0,8; 0,1] ^C |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B w publikacji źródłowej podano p=0,60. ^C Wyniki podano wg publikacji źródłowej (obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem modelowania liniowego efektów mieszanych; brak możliwości przeprowadzenia obliczeń parametru MD i wartości p przez autorów AKL wnioskodawcy, ze względu na brak wartości SD/SE. ^D analiza LOCF. ^E analiza OC. ^F wyniki z rejestru badania Herrmann 2013. ^G wg źródła MD=-1,80 [95% CI: -3,29; -0,32], p=0,017, wg oszacowań analityka AOTM MD=-1,80 [95% CI: -3,63; 0,03], p=0,05. RCPM – Raven's Coloured Progressive Matrices. ROcfc – Rey-Osterich complex figure copy.

W 2 RCT w 12-24 tygodniowej obserwacji²² pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano znamienne statystycznie **lepszy wynik w skali: NPI** (oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów), **SIB** (oceniającej zaburzenia poznawcze) oraz **SMMSE** (oceniającej stan umysłowy pacjentów) (Fox 2012) oraz ADCS-ADL₁₉ (oceniającej sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności) (NCT00857649) (według obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie, a wg analityka AOTM wynik znalazł się na granicy znamienności statystycznej). W 3 RCT (Lorenzi 2011, Herrmann 2013, Fox 2012) w 12-24 tygodniowej obserwacji²³ pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w wynikach: skali MMSE (oceniającej stan umysłowy pacjentów), oceny niewerbalnego rozumowania w teście Raven's Coloured Progressive Matrices, ocenie zdolności konstruowania w teście Rey-Osterich complex figure copy (według obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), ocenie uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT, ocenie zdolności werbalnych, ocenie pamięci krótko- i długotrwałej (Lorenzi 2011), skali: NPI, SIB, CIBIC-Plus (oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania) (Herrmann 2013/NCT00857649), CMAI (oceniającej pobudzenie) (Herrmann 2013/NCT00857649, Fox 2012) i CGI-C (oceniającej ogólny stan pacjenta) (Fox 2012).

²² W badaniu Herrmann 2013 okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie, a w badaniu Fox 2012 – 12 tygodni.

²³ W badaniu Lorenzi 2011 okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy, w badaniu Herrmann 2013 – 24 tygodnie, a w badaniu Fox 2012 – 12 tygodni.

W AKL wnioskodawcy opisano także wyniki z badań o niższej wiarygodności, jednak w niniejszej AWA wyników tych nie podano, ze względu na obszerne informacje z badań o wyższej wiarygodności.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Memantyna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) vs (tabletki powlekane)

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej vs tabletki powlekane [wg tab. 3 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A |
|---------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | MEM (tabletki ulegające rozpadowi w j. ustnej) | MEM (tabletki powlekane) | |
| Działania niepożądane (ogółem) | 4 (20) | 5 (25) | 0,80 [0,26; 2,41] |
| Senność | 2 (10) | 4 (20) | 0,50 [0,11; 2,09] |
| Zawroty głowy | 1 (5) | 1 (5) | 1,00 [0,11; 9,20] |
| Ból w miejscu założenia cewnika | 1 (5) | 0 (0) | 7,39 [0,15; 372,38] |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyrażono w OR_{PETO}.

Wyniki z raportu z badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic między memantyną w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do tabletek powlekanych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, senności, zawrotów głowy, bólu w miejscu założenia cewnika.

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU

Memantyna vs aktywne komparatory – monoterapia

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs donapezyl lub vs rywastygmina [wg tab. 26 i 35 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n (%) | | RR [95% CI] ^A | n (%) | | RR [95% CI] ^A |
|--------------------------------|------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | | MEM (n=48) | DON (n=42) | | MEM (n=48) | RYW (n=46) | |
| Zdarzenia niepożądane (ogółem) | Cumbo 2014 | 20 (41,7) | 23 (54,8) | 0,76 [0,49; 1,17] | 20 (41,7) | 20 (43,5) | 0,96 [0,60; 1,54] |
| Zgony (ogółem) | | 6 (12,5 ^A) | 5 (11,9 ^A) | 1,05 [0,36; 3,06] | 6 (12,5 ^A) | 5 (10,9 ^A) | 1,15 [0,40; 3,35] |
| Pobudzenie | | 4 (8,3) | 3 (7,1) | 1,17 [0,31; 4,47] | 4 (8,3) | 2 (4,3) | 1,92 [0,43; 8,68] |
| Splątanie | | 3 (6,3) | 2 (4,8) | 1,31 [0,27; 6,37] | 3 (6,3) | 2 (4,3) | 1,44 [0,30; 6,98] |
| Bezsennaść | | 3 (6,3) | 3 (7,1) | 0,88 [0,21; 3,64] | 3 (6,3) | 1 (2,2) | 2,88 [0,43; 19,72] |
| Sedacja | | 1 (2,1) | 0 (0) | 6,52 [0,13; 331,51] ^B | 1 (2,1) | 1 (2,2) | 0,96 [0,10; 9,03] |
| Ból głowy | | 1 (2,1) | 2 (4,8) | 0,44 [0,06; 3,24] | 1 (2,1) | 1 (2,2) | 0,96 [0,10; 9,03] |
| Nudności | | 0 (0) | 3 (7,1) | 0,11 [0,01; 1,11] ^B | 0 (0) | 3 (6,5) | 0,12 [0,01; 1,22] ^B |
| Wymioty | | 0 (0) | 2 (4,8) | 0,11 [0,01; 1,87] ^B | 0 (0) | 3 (6,5) | 0,12 [0,01; 1,22] ^B |
| Jadłowstręt | | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Utrata masy ciała | | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | - |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyrażono jako OR_{PETO}.

W 1 RCT (*Cumbo 2014*) w 12 miesięcznym okresie obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezylu oraz między memantyną w porównaniu do rywastygminy nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie wystąpienia ryzyka: zdarzeń niepożądanych (ogółem), zgonu, pobudzenia, splątania, bezsenności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów. W żadnej z grup nie raportowano przypadków jadłowstrętu, ani utraty masy ciała.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs donapezyl lub vs rywastygmina – porównanie pośrednie [wg tab. 29 i 39 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie (MEM / DON) | Dawka (MEM/DON) [mg/dzień] | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A | Badanie (MEM / RYW) | Dawka (MEM/RYW) [mg/dzień] | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A | | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---|---|
| | | | MEM | DON | | | | MEM | RYW | | | |
| Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998 | 20 / 5 | 19/201 (9,5) | 9*/154 (6) | 2,37 [0,85; 6,58] | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007 | 20 / 12 | 19/201 (9,5) | 26 ^A /294 (9) | 1,21 [0,62; 2,39] | | |
| | | | 28/318 (8,8) | | | | | 28/318 (8,8) | | | | |
| | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998, Krishnan 2003 | 20 / 10 | 19/201 (9,5) | 25*/157 (16) | 0,88 [0,37; 2,10] ^B | | | 28/318 (8,8) | 38 ^A /228 (16,7) | | | |
| | | | 28/318 (8,8) | 0/34 (0*) | | | | | | | | |
| Zgony | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998 | 20 / 5 | 1/201 (0,5*) | 0/154 (0*) | 8,03 [0,13; 513,26] ^B | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007 | 20 / 12 | 1/201 (0,5 ^A) | 2/294 (0,7 ^A) | 2,01 [0,25; 16,30] | | |
| | | | 5/318 (1,6*) | | | | | 5/318 (1,6 ^A) | | | | |
| | 20 / 10 | 1/201 (0,5*) | 1/157 (0,6*) | 1,11 [0,05; 24,56] | 0/228 (0) | | | | | | | |
| | | 5/318 (1,6*) | | | | | | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem) | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998 | 20 / 5 | 20*/201 (10) | 7/154 (5) | 1,52 [0,52; 4,40] | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007 | 20 / 12 | 20*/201 (10) | 21 ^A /294 (7) | 1,22 [0,69; 2,14] | | |
| | | | 32*/318 (10,0) | | | | | 32 ^A /318 (10,0) | | | | |
| | 20 / 10 | 20*/201 (10) | 15/157 (10) | 0,72 [0,29; 1,81] | 40 ^A /228 (17,5) | | | | | | | |
| | | 32*/318 (10,0) | | | | | | | | | | |
| Zdarzenia niepożądane (ogółem) | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Homma 2000 | 20 / 5 | 143*/201 (71) | 54/136 (40) | 0,64 [0,44; 0,93]^C | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007 | 20 / 12 | 143 ^A /201 (71) | 186/294 (63) | 0,42 [0,24; 0,72] | | |
| | | | 178*/318 (56,0) | | | | | 178 ^A /318 (56,0) | | | | |
| | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Krishnan 2003 | 20 / 10 | 143*/201 (71) | 32*/34 (94) | 0,90 [0,74; 1,09] | | | 208 ^A /228 (91,2) | | | | |
| | | | 178*/318 (56,0) | | | | | | | | | |
| Zawroty głowy | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998 | 20 / 5 | 10/201 (5,0) | 15/154 (10) | 0,54 [0,19; 1,59] | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007 | 20 / 12 | 10/201 (5,0) | 22/294 (8) | 0,45 [0,20; 0,98] | | |
| | | | 17*/318 (5,3) | | | | | 17 ^A /318 (5,3) | | | | |
| | 20 / 10 | 10/201 (5,0) | 13/157 (8) | 0,64 [0,21; 1,91] | 42 ^A /228 (18,4) | | | | | | | |
| | | 17*/318 (5,3) | | | | | | | | | | |
| Ból głowy | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Homma 2000 | 20 / 5 | 13/201 (6,5) | 4/136 (3) | 0,47 [0,05; 4,59] | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007 | 20 / 12 | 13/201 (6,5) | 18/294 (6) | 0,92 [0,41; 2,05] | | |
| | | | 18*/318 (5,7) | | | | | 18 ^A /318 (5,7) | | | | |
| Nieżyt nosa | Bakchine 2008 / Rogers 1998 | 20 / 5 | 14*/318 (4,4) | 1/154 (1) | 3,64 [0,35; 38,25] | | | - | - | | - | - |
| | | 20 / 10 | 14*/318 (4,4) | 9/157 (6) | 0,41 [0,10; 1,77] | | | - | - | | - | - |
| Pobudzenie | - | - | - | - | - | Peskind 2006, Bakchine 2008 / Feldman 2007 | 20 / 12 | 15/201 (7,5) 8 ^A /318 (1,6) | 21 ^A /228 (9,2) | 1,19 [0,53; 2,66] | | |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyrażono jako OR_{PETO}. ^C podano wg obliczeń analityka AOTM, ponieważ w AKL wnioskodawcy RR=0,63 [95% CI: 0,92; 0,92].

Wyniki porównania pośredniego (24 tygodniowa obserwacja) pomiędzy memantyną (20 mg) w porównaniu do donepezylu (5 mg) wykazały istotnie statystycznie **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem)**. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznych w stosunku do wystąpienia ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, bólu głowy, nieżytu nosa (bez względu na porównywane dawki komparatora) oraz zdarzeń niepożądanych (przy porównywaniu dawek MEM 20 vs DON 10 mg).

Wyniki porównania pośredniego (24-26 tygodniowa obserwacja²⁴) pomiędzy memantyną (20 mg) w porównaniu do rywastygminy (12 mg) wykazały istotnie statystycznie **większe ryzyko: zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy**. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznych w stosunku do wystąpienia ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), bólu głowy, pobudzenia.

Memantyna vs placebo - monoterapia

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo [wg tab. 20 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A | NNT [95% CI] ^A | Metaanaliza | | |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| | | MEM | PLC | | | RR [95% CI] ^A | NNT [95% CI] ^A | |
| Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | Peskind 2006 | 19/201 (9,5) | 10/202 (5,0) | 1,91 [0,93; 3,95] | - | 2,05 [1,17; 3,61] | 22 [13;90] | |
| | Bakchine 2008 | 28/318 (8,8) | 6/152 (3,9) | 2,23 [0,98; 5,18] | - | | | |
| Zgon | Peskind 2006 | 1/201 (0,5 ^A) | 1/202 (0,5 ^A) | 1,00 [0,11; 9,59] | - | 1,14 [0,28; 4,65] | - | |
| | Bakchine 2008 | 5/318 (1,6 ^A) | 2/152 (1,3 ^A) | 1,19 [0,27; 5,31] | - | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem) | Peskind 2006 | 20 [*] /201 (10) | 20 [*] /202 (10) | 1,00 [0,56; 1,80] | - | 1,27 [0,81; 1,99] | - | |
| | Bakchine 2008 | 32 ^A /318 (10,0) | 9 ^A /152 (6,0) | 1,70 [0,85; 3,44] | - | | | |
| Zdarzenia niepożądane (ogółem) | Peskind 2006 | 143 ^A /201 (71) | 149 ^A /202 (74) | 0,96 [0,85; 1,09] | - | 1,01 [0,91; 1,12] | - | |
| | Bakchine 2008 | 178 ^A /318 (56,0) | 80 [*] /152 (52,6) | 1,06 [0,89; 1,28] | - | | | |
| Pobudzenie | Peskind 2006 | 15/201 (7,5) | 12/202 (5,9) | 1,26 [0,61; 2,58] | - | 0,94 [0,53; 1,68] | - | |
| | Bakchine 2008 | 8 ^A /318 (1,6) | 7 ^A /152 (4,6) | 0,55 [0,21; 1,43] | - | | | |
| Ból głowy | Peskind 2006 | 13/201 (6,5) | 9/202 (4,5) | 1,45 [0,65; 3,25] | - | 1,89 [0,96; 3,74] | - | |
| | Bakchine 2008 | 18 ^A /318 (5,7) | 3 ^A /152 (2,0) | 2,87 [0,92; 9,05] | - | | | |
| Zranienie | Peskind 2006 | 12/201 (6,0) | 11/202 (5,4) | 1,10 [0,51; 2,38] | - | 1,03 [0,58; 1,82] | - | |
| | Bakchine 2008 | 16 ^A /318 (5,0) | 8 ^A /152 (5,3) | 0,96 [0,43; 2,15] | - | | | |
| Zawroty głowy | Peskind 2006 | 10/201 (5,0) | 9/202 (4,5) | 1,12 [0,48; 2,62] | - | 1,23 [0,65; 2,31] | - | |
| | Bakchine 2008 | 17 ^A /318 (5,3) | 6 ^A /152 (3,9) | 1,35 [0,57; 3,29] | - | | | |
| Upadek | Peskind 2006 | 15/201 (7,5) | 15/202 (7,4) | 1,00 [0,51; 1,98] | - | - | - | |
| Objawy grypopodobne | | 14/201 (7,0) | 13/202 (6,4) | 1,08 [0,53; 2,21] | - | - | - | |
| Senność | | 14/201 (7,0) | 2/202 (1,0) | 7,03 [1,82; 27,53] | 17 [10; 41] | - | - | |
| Dezorientacja | | 10/201 (5,0) | 7/202 (3,5) | 1,44 [0,58; 3,59] | - | - | - | |
| Nadciśnienie | | 9/201 (4,5) | 11/202 (5,4) | 0,82 [0,36; 1,89] | - | - | - | |
| Depresja | | 4/201 (2,0) | 10/202 (5,0) | 0,40 [0,14; 1,19] | - | - | - | |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | | 4/201 (2,0) | 12/202 (5,9) | 0,33 [0,12; 0,97]^B | 25 [12; 670] | - | - | |
| Wzrost masy ciała o ≥7% względem wartości wstępnych | | 23/181 (12,7) | 11/181 (6,1) | 2,09 [1,07; 4,12] | 15 [8; 157] | - | - | |
| Wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi ≥10,7 względem wartości wstępnych | | 12/173 (6,9) | 6/173 (3,5) | 2,00 [0,80; 5,05] | - | - | - | |
| Nieżyt nosa | | Bakchine 2008 | 14 ^A /318 (4,4) | 7 ^A /152 (4,6) | 0,96 [0,41; 2,27] | - | - | - |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B w publikacji źródłowej podano, że p=0,07 (test Fishera), natomiast wg oszacowań analityka AOTM RR=0,33 [95% CI: 0,11;1,02], p=0,05 (RevMan).

²⁴ W badaniach: Peskind 2006, Bakchine 2008, Winblad 2007 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, a w badaniu Feldman 2007 – 26 tygodni.

Wyniki metaanalizy 2 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazały pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo istotny statystycznie **wzrost wystąpienia ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych**. W metaanalizie pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznych w stosunku do wystąpienia ryzyka: zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy.

Wyniki 1 RCT (*Peskind 2006*) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazały istotne statystycznie **zwiększenie wystąpienia ryzyka: senności i wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych**. W poszczególnych badaniach pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do wystąpienia ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy (*Peskind 2006*, *Bakchine 2008*), upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, zakażenia górnych dróg oddechowych (wg obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie, a wg wyciężeń analityka AOTM wynik znalazł się na granicy znamienności statystyczne), wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych (*Peskind 2006*), nieżyty nosa (*Bakchine 2008*) w 24 tygodniowej obserwacji.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona donepezylem

W badaniu porównującym memantynę podawaną z donepezylem do placebo z donepezylem nie oceniano bezpieczeństwa.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona inhibitorem cholinesterazy

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo – terapia skojarzona inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 69-72 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | MEM+iChE | PLC+iChE | |
| Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | Porsteinsson 2008 | 13/217 (6,0) | 17/216 (7,9) | 0,76 [0,38; 1,51] |
| | Wilkinson 2012 | 15/133 (11) | 12/144 (8) | 1,35 [0,67; 2,75] |
| | Saxton 2012 | 3/135 (2,2) | 4/129 (3,1) | 0,72 [0,18; 2,81] |
| Zgon | Porsteinsson 2008 | 3/217 (1,4) | 2/216 (0,9) | 1,49 [0,30; 7,42] |
| | Dysken 2014 | 39/155 (25,16 ^A) | 31/152 (20,39 ^A) | 1,23 [0,82; 1,87] |
| | Wilkinson 2012 | 3/133 (2,3 [*]) | 1/144 (0,7 ^A) | 3,25 [0,47; 22,53] |
| | Saxton 2012 | 0/135 (0) | 1/129 (0,8) | 0,13 [0,003; 6,52] ^D |
| Zdarzenia niepożądane (ogółem) | Dysken 2014 | 97/155 (63) | 89/152 (59) | 1,07 [0,89; 1,28] |
| | Wilkinson 2012 | 46/133 (34,6 ^A) | 36/144 (25,0 ^A) | 1,38 [0,96; 2,00] |
| | Saxton 2012 | 66/135 (48,9) | 64/129 (49,6) | 0,99 [0,77; 1,26] |
| Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem | Wilkinson 2012 | 43 ^A /133 (32) | 32 ^A /144 (22) | 1,45 [0,99; 2,15] |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem) | Porsteinsson 2008 | 27/217 (12,4 ^A) | 30 ^B /216 (13,9 ^C) | 0,90 [0,55; 1,45] ^E |
| | Dysken 2014 | 84/155 (54) | 95/152 (63) | 0,87 [0,71; 1,05] |
| | Wilkinson 2012 | 17/133 (13) | 20/144 (14) | 0,92 [0,51; 1,66] |
| | Saxton 2012 | 4 (3,0) | 13 (10,1) | 0,29 [0,10; 0,83] |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem | Wilkinson 2012 | 3/133 (2,3 ^A) | 4/144 (2,8 ^A) | 0,81 [0,21; 3,19] |
| Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem | Wilkinson 2012 | 5/133 (3,8 ^A) | 6/144 (4,2 ^A) | 0,90 [0,30; 2,72] |
| Upadek | Porsteinsson 2008 | 22/217 (10,1) | 15/216 (6,9) | 1,46 [0,79; 2,72] |
| | Dysken 2014 | 26 ^A /155 (17) | 30 ^A /152 (20) | 0,85 [0,53; 1,36] |
| | Wilkinson 2012 | 12 ^A /133 (9) | 17 ^A /144 (12) | 0,76 [0,38; 1,52] |
| | Saxton 2012 | 4/135 (3,0) | 4/129 (3,1) | 0,96 [0,27; 3,43] |
| Zawroty głowy | Porsteinsson 2008 | 16/217 (7,4) | 16/216 (7,4) | 1,00 [0,52; 1,92] |
| | NCT00862940 ^F | 11/133 (8) | 4/144 (3) | 2,98 [1,03; 8,70] |
| | Saxton 2012 | 7/135 (5,2) | 2/129 (1,6) | 3,34 [0,81; 14,01] |
| Pobudzenie | Porsteinsson 2008 | 17/217 (7,8) | 17/216 (7,9) | 1,00 [0,53; 1,88] |
| | Wilkinson 2012 | 7/133 (5) | 1/144 (1) | 7,58 [1,24; 46,93] |
| | Saxton 2012 | 0/135 (0) | 4/129 (3,1) | 0,13 [0,02; 0,91]^P |
| Biegunka | Porsteinsson 2008 | 12/217 (5,5) | 14/216 (6,5) | 0,85 [0,41; 1,77] |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| | NCT00862940 ^F | 4/133 (3) | 10/144 (7) | 0,43 [0,15; 1,27] | |
| | Saxton 2012 | 2/135 (1,5) | 5/129 (3,9) | 0,38 [0,09; 1,68] | |
| Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych | Porsteinssson 2008 | 21 ^A /217 (9,7) | 11 ^A /216 (5,0) | 1,90 [0,85; 3,80] | |
| | Wilkinson 2012 | 30 ^A /133 (22,5) | 13 ^A /144 (8,8) | 2,50 [1,38; 4,57] | |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | Porsteinssson 2008 | 12/217 (5,5) | 6/216 (2,8) | 1,99 [0,79; 5,05] | |
| | Saxton 2012 | 4/135 (3,0) | 5/129 (3,9) | 0,76 [0,23; 2,58] | |
| Nadciśnienie | Porsteinssson 2008 | 11/217 (5,1) | 6/216 (2,8) | 1,82 [0,71; 4,69] | |
| | Saxton 2012 | 4/135 (3,0) | 4/129 (3,1) | 0,96 [0,27; 3,43] | |
| Zranienie | Porsteinssson 2008 | 20/217 (9,2) | 16/216 (7,4) | 1,24 [0,67; 2,32] | |
| Objawy grypopodobne | | 15/217 (6,9) | 12/216 (5,6) | 1,24 [0,61; 2,56] | |
| Depresja | | 14/217 (6,5) | 15/216 (6,9) | 0,93 [0,47; 1,85] | |
| Zaburzenia chodu | | 14/217 (6,5) | 9/216 (4,2) | 1,55 [0,70; 3,43] | |
| Dezorientacja | | 12/217 (5,5) | 9/216 (4,2) | 1,33 [0,58; 3,02] | |
| Zmęczenie | | 11/217 (5,1) | 7/216 (3,2) | 1,56 [0,64; 3,85] | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | Dysken 2014 | Upadki | 16 ^A /155 (10) | 15 ^A /152 (10) |
| | Krwawienia | | 8 ^A /155 (5) | 8 ^A /152 (5) | 0,98 [0,39; 2,46] |
| | Zapalenie płuc | | 8 ^A /155 (5) | 5 ^A /152 (3) | 1,57 [0,55; 4,48] |
| | Zakażenia dróg moczowych | | 8 ^A /155 (5) | 5 ^A /152 (3) | 1,57 [0,55; 4,48] |
| | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | 23/155 (15) | 11/152 (7) | 2,05 [1,05; 4,02] |
| Krwawienia | | 5 ^A /155 (3) | 5 ^A /152 (3) | 0,98 [0,31; 3,11] | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | NCT00235716 ^E | 4/155 (2,58 ^A) | 1/152 (0,66) | 3,92 [0,60; 25,95] | |
| Zaburzenia serca | | 5/155 (3,23 ^A) | 8/152 (5,26 ^A) | 0,61 [0,21; 1,74] | |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | | 1/155 (0,65) | 0/152 (0) | 7,25 [0,14; 365,32] ^D | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | 2/155 (1,29 ^A) | 2/152 (1,32 ^A) | 0,98 [0,17; 5,51] | |
| Zaburzenia oka | | 5/155 (3,23 ^A) | 2/152 (1,32 ^A) | 2,45 [0,56; 10,85] | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | 14/155 (9,03 ^A) | 20/152 (13,16 ^A) | 0,69 [0,36; 1,29] | |
| Zaburzenia ogólne | | 6/155 (3,87 ^A) | 11/152 (7,24 ^A) | 0,53 [0,21; 1,36] | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | 0/155 (0) | 1/152 (0,66) | 0,13 [0,003; 6,69] ^D | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | 13/155 (8,39 ^A) | 15/152 (9,87 ^A) | 0,85 [0,42; 1,70] | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | 35/155 (22,58 ^A) | 37/152 (24,34 ^A) | 0,93 [0,62; 1,39] | |
| Badania diagnostyczne | | 14/155 (9,03 ^A) | 12/152 (7,89 ^A) | 1,14 [0,56; 2,36] | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | 5/155 (3,23 ^A) | 2/152 (1,32 ^A) | 2,45 [0,56; 10,85] | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | 11/155 (7,10 ^A) | 14/152 (9,21 ^A) | 0,77 [0,37; 1,61] | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | 3/155 (1,94) | 7/152 (4,61 ^A) | 0,42 [0,12; 1,46] | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | 2/155 (1,29 ^A) | 2/152 (1,32 ^A) | 0,98 [0,17; 5,51] | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | 2/155 (1,29 ^A) | 1/152 (0,66) | 1,96 [0,26; 14,89] | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | 5/155 (3,23 ^A) | 9/152 (5,92 ^A) | 0,54 [0,20; 1,51] | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | 2/155 (1,29 ^A) | 7/152 (4,61 ^A) | 0,28 [0,07; 1,16] | |
| Niestosowanie się do zaleceń leczenia | | 3/155 (1,94) | 0/152 (0) | 7,34 [0,76; 71,12] ^D | |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | | 4/155 (2,58 ^A) | 2/152 (1,32 ^A) | 1,96 [0,43; 9,07] | |
| Zaburzenia naczyniowe | | 7/155 (4,52 ^A) | 2/152 (1,32 ^A) | 3,43 [0,83; 14,40] | |
| Zaburzenia psychiczne | | NCT00235716 ^E | 13/155 (8,39 ^A) | 12/152 (7,89 ^A) | 1,06 [0,51; 2,22] |
| | | Wilkinson 2012 | 29 ^A /133 (22) | 16 ^A /144 (11) | 1,96 [1,13; 3,44] |
| Zaburzenia układu nerwowego | | NCT00235716 ^E | 19/155 (12,26 ^A) | 12/152 (7,89 ^A) | 1,55 [0,79; 3,06] |
| | | Wilkinson 2012 | 31 ^A /133 (23) | 17 ^A /144 (12) | 1,97 [1,16; 3,39] |
| Ból głowy | | NCT00862940 ^F | 9/133 (7) | 7/144 (5) | 1,39 [0,55; 3,52] |
| | | Saxton 2012 | 3/135 (2,2) | 2/129 (1,6) | 1,43 [0,29; 7,09] |
| Zakażenie dróg moczowych | NCT00862940 ^F | 7/133 (5) | 5/144 (3) | 1,52 [0,52; 4,43] | |
| Spadek masy ciała $>7\%$ | Wilkinson 2012 | 10 ^A /133 (7,5) | 13 ^A /144 (8,8) | 0,83 [0,38; 1,80] | |
| Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ | Saxton 2012 | 3 ^A /135 (2,3) | 0 ^A /129 (0) | 7,18 [0,74; 69,61] ^D | |
| Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała o $\geq 7\%$ | | 3 ^A /135 (2,3) | 0 ^A /129 (0) | 7,18 [0,74; 69,61] ^D | |
| Potencjalnie klinicznie istotna zmiana ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg | | 2 ^A /135 (1,5) | 0 ^A /129 (0) | 7,12 [0,44; 114,53] ^D | |

| | | | | |
|-----------------|--|-------------|-------------|---------------------------------|
| Obrzęk obwodowy | | 3/135 (2,2) | 4/129 (3,1) | 0,72 [0,18; 2,81] |
| Niepokój | | 3/135 (2,2) | 0/129(0) | 7,18 [0,74; 69,61] ^D |
| Nudności | | 2/135 (1,5) | 3/129 (2,3) | 0,64 [0,13; 3,14] |
| Omdlenie | | 0/135 (0) | 3/129 (2,3) | 0,13 [0,01; 1,23] ^D |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B podano zgodnie z publikacją źródłową, w AKL wnioskodawcy podano nieprawidłową wartość (27 zdarzeń). ^C oszacowania analityka AOTM (RevMan), w związku z błędem ekstrakcji w AKL wnioskodawcy. ^D wyrażono jako OR_{PETO}. ^E rejestr z badania Dysken 2014. ^F rejestr z badania Wilkinson 2012.

W pojedynczych RCT pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano istotne statystycznie **zwiększenie wystąpienia ryzyka: ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych w 48 miesięcznej obserwacji (Dysken 2014), zawrotów głowy pobudzenia, wzrostu masy ciała o >7% względem wartości wstępnych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego w 52 tygodniowej obserwacji (NCT00862940/Wilkinson 2012) oraz zmniejszenie wystąpienia ryzyka: ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) i pobudzenia w 12 tygodniowej obserwacji (Saxton 2012).**

W 4 RCT w 12 tygodniowej-48 miesięcznej obserwacji²⁵ pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w wystąpieniu ryzyka: zgonu, upadku (Porsteinsson 2008, Dysken 2014, Wilkinson 2012, Saxton 2012), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, biegunki (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012/ NCT00862940, Saxton 2012), zdarzeń niepożądanych (ogółem) (Dysken 2014, Wilkinson 2012, Saxton 2012), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) (Porsteinsson 2008, Dysken 2014, Wilkinson 2012), zawrotów głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych, nadciśnienia (Porsteinsson 2008, Saxton 2012), bólu głowy (Wilkinson 2012/NCT00862940, Saxton 2012), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń dróg moczowych, spadku masy ciała >7% (Wilkinson 2012/NCT00862940), pobudzenia, wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych, zranienia, objawów grypopochodnych, depresji, zaburzeń chodu, dezorientacji, zmęczenia (Porsteinsson 2008), ciężkich upadków, ciężkich krwawień, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiego zakażenia dróg moczowych, krwawienia, 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 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, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego (Dysken 2014/NCT00235716), 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, obrzęku obwodowego, niepokoju, nudności, omdleń (Saxton 2012).

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU

Memantyna vs placebo - monoterapia

Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo [wg tab. 10 i 11 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A | NNT [95% CI] ^A | Metaanaliza | |
|-----------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | MEM | PLC | | | RR [95% CI] ^A | NNT [95% CI] ^A |
| Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | Reisberg 2003 | 13/126 (10) | 22/126 (17) | 0,59 [0,31; 1,10] | - | 0,76 [0,50; 1,15] | - |
| | van Dyck 2007 | 22/178 (12,4) | 23/172 (13,4) | 0,92 [0,54; 1,59] | - | | |
| Zgon | Reisberg 2003 | 1/126 (1) | 4/126 (3) | 0,25 [0,04; 1,64] | - | 0,84 [0,28; 2,48] | - |
| | van Dyck 2007 | 5/178 (2,8 ^A) | 3/172 (1,7 ^A) | 1,61 [0,43; 6,03] | - | | |
| | Howard 2012b | 10/74 (13,5 ^A) | 9/72 (12,5 ^A) | 1,08 [0,48; 2,45] | - | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem) | Reisberg 2003 | 16/126 (13) | 23/126 (18) | 0,70 [0,39; 1,24] | - | 0,79 [0,54; 1,15] | - |
| | van Dyck 2007 | 26/178 (14,6) | 29/172 (16,9) | 0,87 [0,53; 1,40] | - | | |
| Zdarzenia | Reisberg 2003 | 106/126 (84) | 109/126 (87) | 0,97 [0,87; 1,08] | - | 0,99 [0,91; 1,08] | - |

²⁵ W badaniu Porsteinsson 2008 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, w badaniu Dysken 2014 – 48 miesiące, w badaniu Wilkinson 2012 – 52 tygodnie, a w badaniu Saxton 2012 – 12 tygodnie.

| | | | | | | | |
|------------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------|
| niepożądane (ogółem) | van Dyck 2007 | 131/178 (73,6) | 125/172 (72,7) | 1,01 [0,89; 1,15] | - | | |
| Pobudzenie | Reisberg 2003 | 23/126 (18) | 40/126 (32) | 0,58 [0,37; 0,89] | 7 [4; 36] | 0,60 [0,42; 0,86] | 12 [7; 38] |
| | van Dyck 2007 | 16/178 (9,0) | 24/172 (14,0) | 0,64 [0,36; 1,16] | - | | |
| Zakażenie dróg moczowych | Reisberg 2003 | 7/126 (6) | 17/126 (13) | 0,41 [0,18; 0,93] | 13 [6; 140] | 0,61 [0,33; 1,11] | - |
| | van Dyck 2007 | 9/178 (5,1) | 9/172 (5,2) | 0,97 [0,40; 2,31] | - | | |
| Bezsensowność | Reisberg 2003 | 13/126 (10) | 10/126 (8) | 1,30 [0,60; 2,81] | - | 0,88 [0,47; 1,66] | - |
| | van Dyck 2007 | 4/178 (2,2) | 9/172 (5,2) | 0,43 [0,14; 1,29] | - | | |
| Biegunka | Reisberg 2003 | 12/126 (10) | 10/126 (8) | 1,20 [0,55; 2,63] | - | 1,20 [0,66; 2,19] | - |
| | van Dyck 2007 | 10/178 (5,6) | 8/172 (4,7) | 1,21 [0,50; 2,91] | - | | |
| Nietrzymanie moczu | Reisberg 2003 | 14/126 (11) | 14/126 (11) | 1,00 [0,50; 1,98] | - | - | - |
| Lęk | van Dyck 2007 | 10/178 (5,6) | 6/172 (3,5) | 1,61 [0,62; 4,19] | - | - | - |
| Depresja | | 9/178 (5,1) | 5/172 (2,9) | 1,74 [0,62; 4,87] | - | - | - |
| Zranienie | | 10/178 (5,6) | 13/172 (7,6) | 0,74 [0,34; 1,62] | - | - | - |
| Zawroty głowy | | 12/178 (6,7) | 11/172 (6,4) | 1,05 [0,49; 2,28] | - | - | - |
| Ból głowy | | 3/178 (1,7) | 11/172 (6,4) | 0,26 [0,08; 0,86] | 21 [10; 148] | - | - |
| Upadek | | 10/178 (5,6) | 17/172 (9,9) | 0,57 [0,27; 1,18] | - | - | - |
| Objawy grypopodobne | | 10/178 (5,6) | 8/172 (4,7) | 1,21 [0,50; 2,91] | - | - | - |
| Dezorientacja | | 9/178 (5,1) | 8/172 (4,7) | 1,09 [0,44; 2,67] | - | - | - |
| Nadciśnienie | | 14/178 (7,9) | 4/172 (2,3) | 3,38 [1,20; 9,64] | 18 [9; 99] | - | - |
| Obrzęk obwodowy | | 12/178 (6,7) | 8/172 (4,7) | 1,45 [0,62; 3,38] | - | - | - |
| Zaparcia | | 11/178 (6,2) | 8/172 (4,7) | 1,33 [0,56; 3,14] | - | - | - |
| Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych | | 28*/178 (15,9) | 4*/172 (2,1) | 6,76 [2,55; 18,22] | 7 [5; 13] | - | - |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Metaanaliza wyników 2 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja²⁶) wykazała, że podanie memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie **mniejszym wystąpieniem ryzyka: pobudzenia**. W niniejszej metaanalizie pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), zakażenia dróg moczowych, bezsensowności, biegunki.

Wyniki pojedynczych badań wykazały pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo istotne statystycznie **mniejsze wystąpienie ryzyka: pobudzenia, zakażenia dróg moczowych** w 28 tygodniowej obserwacji (Reisberg 2003), **bólu głowy** oraz znamienne statystycznie **większe wystąpienie ryzyka: nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych** w 24 tygodniowej obserwacji (van Dyck 2007).
Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w stosunku do wystąpienia ryzyka: zgonu (Reisberg 2003, van Dyck 2007, Howard 2012b²⁷), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), bezsensowności, biegunki (Reisberg 2003, van Dyck 2007), nietrzymania moczu (Reisberg 2003), pobudzenia, zakażenia dróg moczowych, lęku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zaparc (van Dyck 2007).

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że w badaniu Howard 2012 (52 tygodnie obserwacji) odnotowano 188 przypadków ciężkich działań niepożądanych u 123 pacjentów, w tym 6 z nich było prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem: 2 przypadki w grupie otrzymującej memantynę, 2 – placebo i 2 – memantynę i donepezyl.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona donepezylem

Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo donepezylem [wg tab. 47 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n (%) | | RR [95% CI] ^A | NNT [95% CI] ^A |
|-------------------------------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|
| | | MEM+DON (n=202) | PLC+DON (n=201) | | |
| Rezygnacja z badania z powodu | Tariot | 15 (7,4) | 25 (12,4) | 0,60 [0,33; 1,09] | - |

²⁶ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wynosił 28 tygodni, a w badaniu van Dyck 2007 – 24 tygodni.

²⁷ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wynosił 28 tygodni, w badaniu van Dyck 2007 – 24 tygodni, w badaniu Howard 2012 – 52 tygodnie.

| zdarzeń niepożądanych | 2004 | | | | |
|------------------------------------|------|-----------|-----------|---------------------------|---------------------|
| Zdarzenia niepożądane (ogółem) | | 158* (78) | 145* (72) | 1,08 [0,97; 1,22] | - |
| Pobudzenie | | 19 (9,4) | 24 (11,9) | 0,79 [0,45; 1,38] | - |
| Dezorientacja | | 16 (7,9) | 4 (2,0) | 3,98 [1,43; 11,21] | 17 [9; 54] |
| Upadek | | 15 (7,4) | 14 (7,0) | 1,07 [0,54; 2,12] | - |
| Objawy grypopodobne | | 15 (7,4) | 13 (6,5) | 1,15 [0,57; 2,32] | - |
| Zawroty głowy | | 14 (6,9) | 16 (8,0) | 0,87 [0,44; 1,71] | |
| Ból głowy | | 13 (6,4) | 5 (2,5) | 2,59 [0,98; 6,87] | |
| Zakażenie dróg moczowych | | 12 (5,9) | 10 (5,0) | 1,19 [0,54; 2,65] | |
| Nietrzymanie moczu | | 11 (5,4) | 6 (3,0) | 1,82 [0,71; 4,68] | |
| Zranienie | | 10 (5,0) | 16 (8,0) | 0,62 [0,29; 1,31] | |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | | 10 (5,0) | 13 (6,5) | 0,77 [0,35; 1,67] | |
| Obrzęk obwodowy | | 10 (5,0) | 8 (4,0) | 1,24 [0,52; 3,00] | |
| Biegunka | | 9 (4,5) | 17 (8,5) | 0,53 [0,24; 1,13] | |
| Nietrzymanie stolca | | 4 (2,0) | 10 (5,0) | 0,40 [0,13; 1,18] | |
| Nudności | | 1* (0,5) | 7* (3,5) | 0,14 [0,02; 0,87] | 33 [15; 293] |
| Zaparcia | | 6* (3,0) | 3* (1,5) | 1,99 [0,55; 7,19] | |

[^] obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (*Tarlot 2004*) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylu wykazano istotne statystyczne **zwiększenie wystąpienia ryzyka: dezorientacji** oraz znamienne statystyczne **zmniejszenie wystąpienia ryzyka: nudności**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypopodobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zaparc.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z inhibitorem cholinesterazy

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 56-58 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy | Badanie | n/N (%) | | RR [95% CI] ^A | NNT [95% CI] ^A | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| | | MEM+iChE | PLC+iChE | | | |
| Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | Herrmann 2013 | 15/182 (8) | 10/187 (5) | 0,60 [0,33; 1,09] | - | |
| | Fox 2012 | 19/74 (25,7 ^A) | 16/79 (20,3 ^A) | 1,27 [0,71; 2,26] | - | |
| Zgon | Herrmann 2013 | 1/182 (0,5 ^A) | 1/187 (0,5 ^A) | 1,03 [0,11; 9,80] | - | |
| | Fox 2012 | 5/135 (3,7) | 7/128 (5,5) | 0,68 [0,23; 1,97] | - | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | Herrmann 2013 | 18/182 (10) | 11/187 (6) | 1,68 [0,83; 3,42] | - | |
| Poważne zdarzenia niepożądane | | 16 ^A /182 (9) | 6 ^A /187 (3) | 2,74 [1,13; 6,67] | 18 [9; 125] | |
| Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem) ^D | | 66 ^A /182 (36) | 56 ^A /187 (30) | 1,21 [0,91; 1,62] | - | |
| Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ^D | | 5 ^A /182 (3) | 0 ^A /187 (0) | 7,77 [1,33; 45,27] | 36 [16; 143] | |
| Zdarzenia niepożądane (ogółem) | | 138/182 (75,8) | 136/187 (72,7) | 1,04 [0,92; 1,18] | - | |
| Upadek | | 20/182 (11,0) | 8/187 (4,3) | 2,57 [1,19; 5,59] | 15 [8; 73] | |
| Pobudzenie | | 15/182 (8,1) | 7/187 (3,7) | 2,20 [0,95; 5,16] | - | |
| Spadek masy ciała | | 11/182 (6,0) | 5/187 (2,7) | 2,26 [0,84; 6,13] | - | |
| Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała | | 11 ^A /182 (6) | 15 [*] /187 (8) | 0,75 [0,36; 1,57] | | |
| Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała | | 7 ^A /182 (4) | 7 [*] /187 (4) | 1,03 [0,38; 2,76] | | |
| Nudności | | 4/182 (2,2) | 11/187 (5,9) | 0,37 [0,13; 1,09] | - | |
| Senność | | 10/182 (5,5) | 5/187 (2,7) | 2,05 [0,75; 5,66] | - | |
| Ból głowy | | Fox 2012 | 37/135 (27,4) | 24/128 (18,8) | 1,46 [0,94; 2,30] | - |
| Zmęczenie | | | 8/135 (5,9) | 6/128 (4,7) | 1,26 [0,47; 3,41] | - |
| Dezorientacja | | | 21/135 (15,6) | 20/128 (15,6) | 1,00 [0,57; 1,74] | - |
| Omamy | 23/135 (17,0) | | 25/128 (19,5) | 0,87 [0,52; 1,45] | - | |
| | | 8/135 (5,9) | 18/128 (14,1) | 0,42 [0,19; 0,91] | - ^C | |

| | | | | | |
|-------------------|--|---------------|--------------|--------------------|---|
| Zaparcia | | 7/135 (5,2) | 11/128 (8,6) | 0,60 [0,25; 1,46] | - |
| Wymioty | | 5/135 (3,7) | 6/128 (4,7) | 0,79 [0,26; 2,38] | - |
| Zawroty głowy | | 6/135 (4,4) | 1/128 (0,8) | 5,69 [0,92; 35,75] | - |
| Zaburzenia chodu | | 15/135 (11,1) | 10/128 (7,8) | 1,42 [0,68; 3,01] | - |
| Napady padaczkowe | | 0/135 (0) | 0/128 (0) | - | - |

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyrażono jako OR_{PETO}. ^C w AKL wnioskodawcy poinformowano, że nie obliczono parametru NNT, ponieważ w badaniu notowano liczbę działań niepożądanych, a nie pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane. ^D zdarzenia uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem.

W pojedynczych RCT pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorami cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorami cholinesterazy wykazano istotne statystycznie **zwiększenie wystąpienia ryzyka: poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem i upadku** w 24 tygodniowej obserwacji (Herrmann 2013) oraz znamienne statystycznie zmniejszenie **wystąpienia ryzyka: omamów** w 12 tygodniowej obserwacji (Fox 2012). Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, senności w obu badaniach (Herrmann 2013, Fox 2012), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, spadku masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała, nudności (Herrmann 2013), bólu głowy, zmęczenia, dezorientacji, zaparc, wymiotów, zawrotów głowy, zaburzeń chodu (Fox 2012). Ponadto w 1 RCT (Fox 2012) w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano wystąpienia napadów padaczkowych.

Badania o niższej wiarygodności

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy włączono 28 badań o niższej wiarygodności, w tym 5 badań randomizowanych, 16 badań prospektywnych, 6 opisów przypadku i 1 opis przypadków.

W 2 badaniach RCT (Reisberg 2006, NCT00857233), w których interwencją była monoterapia memantyną u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu odnotowano 1 zgon (0-0,6%), a ciężkie zdarzenia niepożądane u 9,09-15% pacjentów. W obu badaniach jako najczęściej występujące zdarzenie niepożądane wskazano: pobudzenie (6,06-19%). W jednym albo drugim badaniu obserwowano również: zakażenie dróg moczowych (13%), bezsenność (6-8%), nietrzymanie moczu (4-7%), zranienie (5-6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2-6%), zapalenie płuc (1-6%), omamy (0-6%), upadek (5,05%), zawroty głowy (5,05%), agresywne reakcje (1-5%), biegunkę (4,04%), nudności (3,37%), ból głowy (3,37%), dezorientację (3,37%), zaparcia (3,03%), zaburzenia jelitowe (3,03%).

W przypadku tej samej interwencji, lecz u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w badaniu RCT Ott 2006, oprócz ww. zdarzeń niepożądanych, występujących z podobną częstością, raportowano również: nadciśnienie (5,7%), obrzęk obwodowy (4,8%), senność (4,8%), objawy grypo-podobne (4,5%), depresję (4,5%) oraz schorzenia prostaty (4%).

W badaniu RCT (Waldemar 2008) porównywano monoterapię memantyną z terapią skojarzoną składającą się z memantyny oraz donepezylu u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia. W grupie monoterapii obok wcześniej opisanych zdarzeń niepożądanych występujących z podobną częstością stwierdzono również: niepokój (8,3%), zawroty głowy typu błędnikowego (8,3%), ból podbrzusza (4,2%), artrozę (4,2%), ból (4,2%), świąd (4,2%), nieżyt nosa (4,2%) oraz nietrzymanie moczu (4,2%).

W badaniu RCT Jones 2007, które porównywało różne dawki memantyny w monoterapii u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Pacjenci byli podzieleni na trzy grupy w zależności od otrzymywanych dawek (1 raz na dobę-szybki wzrost dawki, 1 raz na dobę-wolny wzrost dawki, 2 razy na dobę). Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane pojawiło się u 35,9% pacjentów, zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania wystąpiło u 6,4% pacjentów, a ciężkie zdarzenie pożądanego u 3,8% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u podobnego odsetka pacjentów we wszystkich porównywanych grupach (3,7-4%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania najczęściej występowały u pacjentów leczonych 1 dawką memantyny na dzień z szybkim wzrostem (11,1%), a w pozostałych grupach – u 3,8-4% pacjentów. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane występowało u 28-46,2% pacjentów. Największą ich częstość odnotowywano u pacjentów przyjmujących memantynę 2 razy na dobę.

W dwóch badaniach prospektywnych (Rüther 2000, Hartmann 2003) zarówno w przypadku monoterapii memantyną, jak i terapii skojarzonej memantyną z inhibitorami ChE u większości pacjentów tolerancję na leczenie oceniono bardzo dobrze (56-59,5%) lub dobrze (35-42%). Tolerancję monoterapii memantyną oceniono jako umiarkowanie dobrą u 2,8% pacjentów, a jako słabą u 0,8%. Tolerancję terapii skojarzonej lub monoterapii uznano za niską u 1 pacjenta.

W jednym badaniu prospektywnym (NCT00551161) nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

W 8 badaniach prospektywnych, w których interwencją była memantyna u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym, umiarkowo-ciężkim lub ciężkim nasileniu zdarzenia niepożądane występowały u 4,7-45,2% pacjentów. W trakcie badań zmarło 0-12,9% pacjentów, co według badaczy nie było związane z zastosowanym leczeniem. Obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: senność (16,1%), zaburzenia układu nerwowego (13,5%), problemy skórne (owrzodzenie, wysypka) (12,9%), zmęczenie (0,8-10,53%), zaburzenia psychiczne (10%), upadek (9,7%), spadek masy ciała/utrata apetytu (9,7%), pobudzenie (0,2-9,7%), nudności (0,2-7,3%), zaburzenia żołądka i jelit (4,4-6,5%), biegunka (5,26%), uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu (5,26%), krwotok związany z hemoroidami (5,26%), zapalenie dróg moczowych (5,26%), skręcenie stawu (5,26%), lęk (5,26%), bezsenność (5,26%), ospałość (5,26%), zaburzenia odżywiania związane ze snem (5,26%), zapalenie nosogardzieli (4,1-5,26%), zaburzenia ogólne i w miejscu podania (5,1%), zawroty głowy (0,4-4,7%), jadłowstręt (4,1%), zaburzenia naczyniowe (4%), zaburzenia ucha i błędnika (3,3%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek przyległych (3,3%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (2,9%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2,9%), niepokój (0,5-2,7%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2,4%), nadciśnienie (2,4%), ból głowy (1,6-2,4%), zawroty głowy typu błędnikowego (2,1-3,3%), agresja (0,3-2,2%), bóle stawów (2,1%), maligna (2,1%), grypa (2,1%), nieżyt nosa (2,1%), omdlenie (2,1%), depresja (2-2,1), dezorientacja (0,3-2,1%), zaburzenia serca (2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1,8%), zaburzenia snu (0,8%), zapalenie płuc (0,4%), pogorszenie się choroby Alzheimera (0,4%), zdarzenia mózgowo-naczyniowe (0,3%), niewydolność serca (0,3%), odwodnienie (0,3%), paranoja (0,2%), zakażenie dróg moczowych (0,2%).

W 2 badaniach prospektywnych oceniających memantynę u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym lub ciężkim nasileniem zdarzenia niepożądane wystąpiły u od 7,1 do 51,1% pacjentów. W jednym z dwóch badań z tej grupy zaraportowano jeden zgon (0,04% pacjentów), lecz nie był on powiązany z leczeniem. W tej grupie zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane: hipercholesterolemia (6,4%), depresja (4,3%), bóle stawów (4,3%), zakażenie dróg moczowych (4,3%), nudności (1,28-4,3%), ból głowy (0,89-4,3%), senność (0,31-4,3%), zmęczenie (0,19-4,3%), wymioty (0,19-4,3%), biegunka (0,16-4,3%), utrata apetytu (0,12-4,3%), zawroty głowy (1,44%), pobudzenie (0,78%), zaburzenia żołądka i jelit (0,23%), zaparcia (0,23%), ból brzucha (0,16%), zachwianie równowagi (0,16%), zaburzenia świadomości (0,12%), sedacja (0,12%), zawroty głowy typu błędnikowego (0,12%), bezsenność (0,08%), palpacje (0,08%), hipotonia (0,08%), szumy w uszach (0,08%), drżenie (0,08%), suchość w ustach (0,08%).

W przypadku 3 badań prospektywnych, w których interwencją była terapia skojarzona złożona z memantyny i rywastygminy w chorobie Alzheimera o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia zdarzenia niepożądane dotknęły od 5,8 do 81,9% pacjentów. Podczas jednego z badań (Olin 2010) odnotowano 1 zgon (0,86%), który badacze podejrzewali o związek z zastosowanym leczeniem. Raportowano następujące zdarzenia niepożądane: nudności (1,2-26,7%), zawroty głowy (11,2%), zaburzenia układu nerwowego (10,5%), biegunka (10,3%), spadek masy ciała/utrata apetytu (7,8-10,3%), wymioty (1,2-10,3%), zaburzenia żołądka i jelit (8,4%), pobudzenie (7,8%), depresja (7,8%), bezsenność (6,9%), utrata apetytu (6,9%), zakażenie dróg moczowych (6,9%), zaburzenia psychiczne (6,3%), dezorientacja (6%), senność (5,2%), osłabienie (5,2%), kontuzja (5,2%), letarg (5,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (4,2%), zaburzenia naczyniowe (4,2%), poważne przypadki nudności (2,6%), poważne przypadki wymiotów (2,6%), zaburzenia ucha i błędnika (2,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2,1%).

W 6 opisach przypadku i 1 opisie przypadków obserwowano możliwość indukcji przez memantynę: cholestatycznego zapalenia wątroby, pobudzenia, omamów wzrokowych, drgawek mioklonicznych (przy interakcji z trimetoprymem lub przy przyjmowaniu jedynie memantyny), majaczenia (przy interakcji z trimetoprymem).

Informacje z ChPL Memabix

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

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że w październiku 2013 roku na stronie FDA odnotowano po wprowadzeniu memantyny do obrotu zaburzenia krwi i układu limfatycznego, takie jak: agranulocytoza, pancytopenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa.

Agencja nie odnalazła innych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa memantyny.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

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

- **memantyną w porównaniu do donepezylu** w 1 RCT (*Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja*) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, pobudzenie/agresja** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy, omamy, agresja**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: depresja/dysforia, apatia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w stosunku do: odpowiedzi na leczenie, wyników ogółem w skali NPI i jej domen, takich jak: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i jej domenach: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie (*Cumbo 2014*), rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (*porównanie pośrednie, 24 tygodniowa obserwacja; Cumbo 2014*), w wynikach skali ADAS-cog i CIBIC-Plus (*porównanie pośrednie*).
- **memantyną w porównaniu do rywastygminy** w 1 RCT (*Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja*) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego** oraz **domen skali BEHAVE-AD: zaburzenia aktywności, agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęk i fobie**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w stosunku do: odpowiedzi na leczenie, wyników ogółem uzyskanych w skali NPI i w jej domenach: pobudzenie/agresja, euforia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach, tj.: omamy, zaburzenia afektywne (*Cumbo 2014*), rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (*porównanie pośrednie, 24 tygodniowa obserwacja; Cumbo 2014*), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, w wynikach skali ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-ADL₂₃, NPI (*porównanie pośrednie*).
- **memantyną w porównaniu do placebo** w 1 RCT (*Peskind 2006, 24 tygodniowa obserwacja*) wykazano istotną statystycznie **mniejszą szansę wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus** w analizie LOCF i OC, **ADAS-cog, NPI** w analizie LOCF. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (*metaanaliza 2 RCT, Peskind 2006, Bakchine 2008, 24 tygodnie obserwacji; Schmidt 2008, 52 tygodnie obserwacji*), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (*metaanaliza 2 RCT, Bakchine 2008*), wyników w skali ADCS-ADL₂₃ w analizie LOCF i OC, ADAS-cog, NPI (*Peskind 2006, Bakchine 2008*), CIBIC-Plus w analizie OC, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (*Bakchine 2008*), w zmianach objętości mózgu i objętości hipokampa w analizie OC (*Schmidt 2008*).
- **memantyną w skojarzeniu z donapezylem w porównaniu do placebo z donapezylem** w 1 RCT (*Ashford 2011, 54 tygodnie obserwacji*) nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, wyników w skali ADAS-cog i stosunku N-acetylo-asparagianinu do kreatyny.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w 1 RCT (*Saxton 2012, 12 tygodni obserwacji*) wykazano istotnie statystycznie **lepszy wyniki w skali ASHA FACS, większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w skali CGI-C** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (*Porsteinsson 2008, 24 tygodnie obserwacji; Wilkinson 2012, 52 tygodnie obserwacji; Dysken 2014, 48 miesięcy obserwacji; Saxton 2012*), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (*Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012*), odsetka pacjentów z oceną w skali CGI-C: w braku zmian i pogorszeniu, wyników w skali FLCI (*Saxton 2012*), NPI, MMSE (*Porsteinsson 2008, NCT00235716/Dysken 2014, Wilkinson 2012*), ADAS-cog, ADCS-ADL₂₃ (*Porsteinsson 2008, NCT00235716/Dysken 2014*), CIBIC-Plus (*Porsteinsson 2008*), CAS (*NCT00235716/Dysken 2014*), testów COWAT, CFT, Stroop C, Stroop I i skali ADAS-cog-OT, oceny atrofii mózgu i zmian w objętości hipokampa (*Wilkinson 2012*).

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

- **memantyną w porównaniu do placebo** w metaanalizie i/lub poszczególnych RCT wykazano istotnie statystycznie **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, FAST** (*metaanaliza 2 RCT, 24-28 tygodnie obserwacji; Reisberg 2003, 28 tygodni obserwacji*), **SIB** (*Reisberg 2003*) w analizie LOCF oraz w skali: **FAST** (*metaanaliza 2 RCT; van Dyck 2007, 24 tygodnie obserwacji; Reisberg 2003*), **SIB** (*metaanaliza 3 RCT; van Dyck 2007; Reisberg 2003; Wang 2013, 24 tygodnie obserwacji*), **ADCS-ADL₁₉, RUD** (*Reisberg 2003*) w analizie OC, a także w skali **SMMSE** i **BADLS** (*Howard 2012; 52 tygodnie obserwacji*). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do wyników w

skali: NPI (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007, Reisberg 2003, Howard 2012), SIB (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007), CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, FAST, BGP (van Dyck 2007), MMSE, GDS (Reisberg 2003) w analizie LOCF oraz wyników skali: CIBIC-Plus, MMSE (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007, Reisberg 2003), ADCS-ADL₁₉ (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007), NPI (metaanaliza 3 RCT, van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013), BGP (van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013), GDS (Reisberg 2003), ADAS-cog (Wang 2013) w analizie OC, a także rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (metaanaliza 3 RCT, Howard 2012), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (van Dyck 2007), wyników w skali DEMQOL-Proxy i GHQ-12 (Howard 2012).

- **memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem** w 1 RCT (Tariot 2004, 24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **mniejsze ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, większy odsetek pacjentów z poprawą lub brakiem zmian w skali CIBIC-Plus, lepsze wyniki w skali: SIB, ADCS-ADL₁₉** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie w analizie LOCF), **CIBIC-Plus, NPI, BGP** w analizie LOCF i OC. Pomiedzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia oraz wyników subskali NPI.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w pojedynczych RCT wykazano znamienne statystycznie **lepszy wynik w skali: NPI, SIB, SMMSE** (Fox 2012, 12 tygodnie obserwacji) oraz **ADCS-ADL₁₉** (Herrmann 2013/NCT00857649, 24 tygodnie obserwacji) (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie). Pomiedzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) (Herrmann 2012, Fox 2012), wyników w skali MMSE, oceny niewerbalnego rozumowania w teście RCPM, oceny zdolności konstruowania w teście R-Ocfc (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), oceny uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT, oceny zdolności werbalnych, oceny pamięci krótko- i długotrwałej (Lorenzi 2011, 6 miesięcy okres obserwacji), wyników w skali: NPI, SIB, CIBIC-Plus (Herrmann 2013/NCT00857649), CMAI (Herrmann 2013/NCT00857649, Fox 2012) i CGI-C (Fox 2012).

BEZPIECZEŃSTWO

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

- **memantyną w porównaniu do donepezylu** w porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) wykazały istotnie statystycznie **częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (ogółem)** przy uwzględnieniu dawek **20 mg vs 5 mg**. Pomiedzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (porównanie pośrednie), zgonu, zdarzeń niepożądanych ogółem przy uwzględnieniu dawek 20 mg vs 10 mg (porównanie pośrednie; Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, bólu głowy, nieżyty nosa (porównanie pośrednie), pobudzenia, splątania, bezsenności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów (Cumbo 2014). W żadnej z grup nie raportowano przypadków jądłowstrętu, ani utraty masy ciała (Cumbo 2014).
- **memantyną w porównaniu do rywastygminy** w porównaniu pośrednim (24-26 tygodniowa obserwacja) wykazały istotnie statystycznie **częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (ogółem) i zawrotów głowy**. Pomiedzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zgonu, bólu głowy, pobudzenia (porównanie pośrednie; Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) (porównanie pośrednie), splątania, bezsenności, sedacji, nudności, wymiotów (Cumbo 2014). W żadnej z grup nie raportowano przypadków jądłowstrętu, ani utraty masy ciała (Cumbo 2014).
- **memantyną w porównaniu do placebo** w metaanalizie 2 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych** oraz w 1 RCT (Peskind 2006, 24 tygodniowa obserwacja) – **senności i wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych**. Pomiedzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy (metaanaliza 2 RCT; Peskind 2006; Bakchine 2008, 24 tygodnie obserwacji), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (Peskind 2006, Bakchine 2008), upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, **zakażenia górnych dróg oddechowych** (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych (Peskind 2006), nieżyty nosa (Bakchine 2008).
- **memantyna w skojarzeniu z donapezylem vs placebo z donapezylem** nie analizowano bezpieczeństwa.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w pojedynczych RCT wykazano istotne statystycznie **częstsze występowanie: ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych** (Dysken 2014, 48 miesiące obserwacja), **pobudzenia, zawrotów**

głowy, wzrostu masy ciała o >7% względem wartości wstępnych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego (NCT00862940/Wilkinson 2012, 52 tygodniowa obserwacja) oraz rzadsze występowanie: ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) i pobudzenia (Saxton 2012, 12 tygodnie obserwacji). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do wystąpienia: zgonu, upadku (Porsteinsson 2008, 24 tygodnie obserwacji; Dysken 2014, 48 miesięcy obserwacji; Wilkinson 2012, 52 tygodnie obserwacji; Saxton 2012, 12 tygodnie obserwacji), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, biegunki (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012/NCT00862940, Saxton 2012), zdarzeń niepożądanych (ogółem) (Dysken 2014, Wilkinson 2012, Saxton 2012), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) (Porsteinsson 2008, Dysken 2014, Wilkinson 2012), zawrotów głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych, nadciśnienia (Porsteinsson 2008, Saxton 2012), bólu głowy (Wilkinson 2012/NCT00862940, Saxton 2012), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń dróg moczowych, spadku masy ciała >7% (Wilkinson 2012/NCT00862940), pobudzenia, wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych, zranienia, objawów grypopodobnych, depresji, zaburzeń chodu, dezorientacji, zmęczenia (Porsteinsson 2008), ciężkich upadków, ciężkich krwawień, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiego zakażenia dróg moczowych, krwawienia, 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 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, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego (Dysken 2014/NCT00235716), 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, obrzęku obwodowego, niepokoju, nudności, omdleń (Saxton 2012).

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

- **memantyną w porównaniu do placebo** w metaanalizie i/lub poszczególnych RCT wykazano istotnie statystycznie **rzadsze występowanie: pobudzenia (metaanaliza 2 RCT, 24-28 tygodniowa obserwacja; Reisberg 2003, 28 tygodniowa obserwacja), zakażenia dróg moczowych (Reisberg 2003), bólu głowy oraz częstsze występowanie: nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych (van Dyck 2007, 24 tygodniowa obserwacja).** Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do wystąpienia: zgonu (metaanaliza 2 RCT; Reisberg 2003; van Dyck 2007; Howard 2012, 52 tygodnie obserwacji), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), bezsenności, biegunki (metaanaliza 2 RCT, Reisberg 2003, van Dyck 2007), zakażenia dróg moczowych (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007), nietrzymania moczu (Reisberg 2003), pobudzenia, lęku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zaparc (van Dyck 2007). Ponadto w 1 RCT (Howard 2012) wystąpiło 6 przypadków ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (po 2 w grupie memantyny, placebo i memantyny+donepezylu).
- **memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem** w 1 RCT (Tariot 2004, 24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: dezorientacji** oraz **mniejsze występowanie: nudności.** Pomędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypopodobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zaparc.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w pojedynczych RCT wykazano znamienne statystycznie **częstsze występowanie: poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem i upadku (Herrmann 2013, 24 tygodnie obserwacji) oraz mniejsze występowanie omamów (Fox 2012, 12 tygodniowa obserwacja).** Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, senności (Herrmann 2013, Fox 2012), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, pobudzenia, spadku masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała, nudności (Herrmann 2013), bólu głowy, zmęczenia, dezorientacji, zaparc, wymiotów,

zawrotów głowy, zaburzeń chodu (Fox 2012). Ponadto w 1 RCT (Fox 2012) w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano wystąpienia napadów padaczkowych.

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

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

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W dniu 11.09.2014 r. w AOTM wykonano wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych, W wyszukiwarkach wprowadzono słowo kluczowe „memantine”. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: NHS Economic Evaluation Database <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>, CEA Registry <https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx> oraz HEED - Health Economic Evaluations Database <http://heed.wiley.com/ohe/autolog.asp>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono w sumie 46 opracowań. Po uwzględnieniu 24 opracowań włączonych do analizy ekonomicznej przez wnioskodawcę (odnalezionych w bazach CRD, Medline i Embase) i usunięciu duplikatów otrzymano 15 publikacji, które opisano w tabeli poniżej.

Różnice w podejściu analitycznym uniemożliwiły porównanie wyników w przypadku opracowań: Hyde 2013, Francois 2004, Antonanzas 2006, Guilhaume 2005, Weycker 2007, Hartz 2012 oraz Wimo 2003 – tych publikacji nie opisano w poniższej tabeli.

Tabela 41. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg tab. 40 AE wnioskodawcy]

| Nazwa | Metodyka | Wyniki i wnioski |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bond 2012 (NICE 2012), NICE 2011 – model wykonany przez Podmiot odpowiedzialny | Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: koszty 3,5% Interwencje: memantyna, najlepsza opieka wspomagająca (brak farmakoterapii) Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model: Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 6 mies. Perspektywa: płatnik publiczny, społeczna | Różnica w QALY: 0,031 Różnica w kosztach: -1 711 GBP ICUR: dominacja memantyny Memantyna dominuje nad brakiem leczenia farmakologicznego w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AD. Identyczne wyniki otrzymano w publikacji Rive 2010 |
| Bond 2012 (NICE 2012), NICE 2011 – raport agencji oceny technologii medycznych | Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 20 lat Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5% Interwencje: memantyna, najlepsza opieka wspomagająca (brak farmakoterapii), dodatkowo w raporcie uwzględnione: donepezyl, rywastygmina, galantamina Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD (memantyna) oraz pacjenci z łagodną lub umiarkowaną postacią AD (inhibitory cholinesterazy) Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 6 mies. Perspektywa: płatnik publiczny | <u>Memantyna vs placebo:</u> Różnica w QALY: 0,013 Różnica w kosztach: 405 GBP ICUR: 32 100 GBP Brak kosztowej użyteczności memantyny w odniesieniu do placebo. |
| Hoogveldt 2011 | Kraj: Holandia Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: efekty 1,5%, koszty 4% Interwencje: memantyna, standardowa opieka (brak farmakoterapii) Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: umiarkowany - niezależny, umiarkowany – zależny, ciężki – niezależny, ciężki – zależny, zgon; cykl: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: LASER-AD UK | Różnica w QALY: 0,058 Różnica w kosztach: -3 830 EUR ICUR: dominacja memantyny Memantyna dominuje nad brakiem leczenia farmakologicznego w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AD. |

| Nazwa | Metodyka | Wyniki i wnioski |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 12 miesięcy Perspektywa: społeczna | |
| Rive 2011 | Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: koszty i efekty 3% Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon; długość cyklu: 1 miesiąc Perspektywa: płatn ka publicznego, społeczna Źródło danych klinicznych: LASER-AD UK | Różnica w QALY: 0,03 Różnica w kosztach: -3 739 EUR ICUR: dominacja memantyny Memantyna okazała się opcją dominującą w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego w 98,8% przypadków. |
| Lachaine 2011 | Kraj: Kanada Horyzont: 7 lat Stopa dyskontowa: 5% (efekty i koszty) Interwencje: memantyna+inh bitor cholinesterazy, inhibitor cholinesterazy Populacja: pacjenci z AD Technika analityczna: CUA Model Markowa z 3 stanami: nie wymagający opieki całodobowej, wymagający opieki całodobowej, zgon Perspektywa: płatn ka publicznego, społeczna | Różnica w QALY: 0,26 Różnica w kosztach: -21 391 CAN (perspektywa społeczna), 30 512 CAN (perspektywa płatnika publicznego) ICUR: dominacja memantyny+inhibitor cholinesterazy. |
| Pfeil 2012 | Kraj: Szwajcaria Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna + inhibitor cholinesterazy vs inhibitor cholinesterazy Populacja: pacjenci z demencją typu Alzheimera Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami określającymi miejsce pobytu: dom, zakład opieki, zgon (na podstawie Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.); długość cyklu: 1 rok Perspektywa: płatn ka publicznego, społeczna | Lata życia (LY) dla obu interwencji: 3,33 Różnica w czasie pobytu w domu: 0,45 lat Różnica w QALY: 0,12 Różnica w kosztach: -27 656 CHF płatn k publiczny, -4 780 CHF (społeczna). Terapia skojarzona memantyną oraz inh bitorem cholinesterazy dominuje monoterapię inh bitorem cholinesterazy w przypadku pacjentów z demencją typu Alzheimera. |
| Touchon 2013 | Kraj: Francja Interwencje: memantyna + inhibitor cholinesterazy vs inhibitor cholinesterazy Populacja: pacjenci z AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: brak opieki całodobowej, opieka całodobowa, zgon Perspektywa: płatn ka publicznego, społeczna | Różnica w czasie do objęcia opieką całodobową: 0,98 lat Różnica w QALY: 0,25 Różnica w kosztach: -8 341 € płatnik publiczny, -3 318 € (społeczna). Terapia skojarzona memantyną oraz inh bitorem cholinesterazy dominuje monoterapię inh bitorem cholinesterazy w przypadku pacjentów z AD. |
| Loveman 2006 – raport agencji oceny technologii medycznych | Kraj: Wiek Brytania Horyzont: 2 lata Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa, długość cyklu: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: badanie LASER-AD UK Perspektywa: płatn k publiczny | ICUR: 37 000 GBP (próg 30 000 GBP) Analiza bazuje na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę, przy zmianie parametrów wejściowych. |
| Loveman 2006 - model wykonany przez Podmiot odpowiedzialny | Kraj: Wiek Brytania Horyzont: 2 lata Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa, długość cyklu: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: badanie LASER-AD UK Perspektywa: płatn k publiczny | Różnica w QALY: 0,04 Różnica w koszcie całkowitym: -1 960 GBP ICUR: dominacja memantyny Analiza na podstawie modelu opisanego w Jones 2004 z niewie kimi zmianami. |
| Wyniki przeglądu przedstawionego w Loveman 2006 | | |
| Jones 2004 | Kraj: Wiek Brytania Horyzont: 2 lata Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa z 13 stanami określającymi nasilenie choroby (stopień 1, 2, 3), stopień zależności (zależny, niezależny) oraz miejsce pobytu (instytucja, społeczeństwo) + zgon; długość cyklu: 6 miesięcy Perspektywa: płatn ka publicznego, społeczna | Różnica w QALY: 0,04 Różnica w kosztach: -1 963 GBP ICUR: dominacja memantyny. |
| Guilhaume 2003 | Kraj: Finlandia Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA | Wydłużenie czasu w stanie niezależnym w przypadku pacjentów leczonych memantyną o: 15% w porównaniu z donepezylem oraz 26% w porównaniu z brakiem leczenia; czas do instytucjonalizacji był dłuższy odpowiednio o: 9% |

| Nazwa | Metodyka | Wyniki i wnioski |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Model Markowa Perspektywa: społeczna Punkty końcowe: czas w stanie niezależnym, czas do instytucjonalizacji | oraz 12% Różnica w kosztach całkowitych: -3 319 € (w porównaniu z donepezylem) oraz 5 135 € (w porównaniu z brakiem leczenia). |
| Launois 2003 | Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii oraz memantyna vs donepezyl w staniu umiarkowanym i brak farmakoterapii w stanie ciężkim Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa Perspektywa: społeczna Punkty końcowe: czas w stanie niezależnym, czas do instytucjonalizacji | Wydłużenie czasu w stanie niezależnym w przypadku pacjentów leczonych memantyną o: 12% w porównaniu z donepezylem oraz 24% w porównaniu z brakiem leczenia; czas do instytucjonalizacji był dłuższy odpowiednio o: 7% oraz 11% Różnica w kosztach całkowitych: -5 979 € (w porównaniu z donepezylem) oraz 12 364 € (w porównaniu z brakiem leczenia). |
| Antonanzas 2003, cytowane za Loveman 2006 | Kraj: Hiszpania Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Perspektywa: społeczna | Wydłużenie czasu w stanie niezależnym oraz niższy koszt. |
| Wyniki przeglądu przedstawionego w Bond 2012 | | |
| Gagnon 2007 | Kraj: Kanada Horyzont: 2 lata Dyskontowanie: koszty 5% Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: umiarkowany - niezależny, umiarkowany – zależny, ciężki – niezależny, ciężki – zależny, zgon; długość cyklu: 6 miesięcy Perspektywa: społeczna | Różnica w QALY: 0,031 Różnica w kosztach: -1 276 CAD ICUR: dominacja memantyny. |
| Jonsson 2005 | Kraj: Szwecja Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa z 13 stanami określającymi nasilenie choroby (stopień 1, 2, 3), stopień zależności (zależny, niezależny) oraz miejsce pobytu (instytucja, społeczeństwo) + zgon; długość cyklu: 6 miesięcy Perspektywa: płatnika publicznego | Różnica w QALY: 0,148 Różnica w kosztach: -100 528 SEK ICUR: dominacja memantyny. |
| Toumi 2009 | Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat Stopa dyskontowa: 3% dla kosztów i efektów Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AD Technika analityczna: analiza kosztów-użyteczności Model Markowa z 3 stanami Perspektywa: społeczna | Różnica w czasie do wystąpienia konieczności opieki całodobowej: 21 dni Różnica w QALY: 0,02 Różnica w kosztach: -900 € Dominacja leczenia memantyną w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego. |

Nie stwierdzono różnic we wnioskowaniu w odniesieniu do:

- efektywności klinicznej pomiędzy analizą ekonomiczną wnioskodawcy a włączonymi do przeglądu analizami ekonomicznymi.
- czasu w stanie niewymagającym opieki całodobowej (porównanie z brakiem leczenia) w publikacjach: Guilhaume 2003, Launois 2003 i Antonanzas 2003.
- kosztów z perspektywy płatnika publicznego, opracowania: Bond 2012 - NICE 2012 i NICE 2011 (raport agencji HTA) oraz Lachaine 2011 (terapia skojarzona)

Różnice we wnioskowaniu stwierdzono w odniesieniu do:

- kosztów (dodatkowe koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR: Bond 2012 - NICE 2012 i NICE 2011 (model podmiot odpowiedzialnego), Gagnon 2007, Jonsson 2005, Toumi 2009, Jones 2004, Hoogveldt 2011, Rive 2010 (badania nie opisano w powyższej tabeli - wyniki identyczne jak w Bond 2012), Rive 2011, Pfeil 2010, Touchon 2013, Loveman 2006 (model podmiot odpowiedzialnego)
- współczynnika ICUR w raporcie HTA NICE (Bond 2012 - NICE 2012 i NICE 2011) oraz raporcie HTA - Loveman 2006: brak kosztowej użyteczności memantyny vs placebo/braku leczenia.
- kosztów: Guilhaume 2003, Launois 2003, Antonanzas 2003.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (wspólnej: NFZ i świadczeniobiorcy) stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix (memantyna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności dla porównania z placebo (w analizie klinicznej wykazano przewagę memantyny nad placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AD) oraz analiza minimalizacji kosztów dla porównania z donepezylem / rywastygminą (w analizie klinicznej wnioskodawca „założył brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa memantyny, donepezylu i rywastygmina stosowanych w monoterapii pacjentów z AD o umiarkowanym nasileniu”).

Porównywane interwencje

Memantyna (Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) vs placebo (tu jako najlepsze leczenie objawowe, w zaadaptowanym modelu definiowane jako brak farmakoterapii) oraz memantyna vs donepezyl lub rywastygmina.

Perspektywa

Płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywa wspólna: płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W przypadku porównania z placebo, w analizie przyjęto horyzont czasowy do zgonu, przy czym należy podkreślić, że oceniana interwencja nie będzie podawana przez cały jego okres.

Techniczny horyzont analizy ekonomicznej przyjęto na poziomie równym 30 lat. W okresie tym umrze więcej niż 99,98% pacjentów z analizowanej populacji (średnia długość życia pacjenta równa 3,36 roku, zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy w przedziale od 20 do 40 lat. Dolną granicę niepewności długości horyzontu czasowego ustalono na takich samym poziomie jak przyjęto w modelu referencyjnym; górną – przy uwzględnieniu różnicy pomiędzy wartością przyjętą w analizie podstawowej, a dolną wartością (30 lat + 10 lat).

W przypadku porównania memantyny z donepezylem lub rywastygminą stosowanych w chorobie umiarkowanej, z uwagi na założony przez wnioskodawcę brak różnic w skuteczności klinicznej, przedstawiono wyniki dla horyzontu czasowego równego 12 miesięcy (52 tygodnie), co odpowiada czasowi trwania badania klinicznego bezpośrednio porównującego skuteczność kliniczną memantyny, donepezylu i rywastygminy [Cumbo 2014].

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w przypadku porównania memantyny z placebo, w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (LY, QALY) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

W ramach analizy minimalizacji kosztów stosowania memantyny, donepezylu i rywastygminy w monoterapii pacjentów z AD o umiarkowanym nasileniu nie uwzględniono dyskontowania efektów i kosztów ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający 1 roku.

Koszty

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem AD, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz dostępnych opublikowanych źródeł informacji [Bond 2012]. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich dotyczących pacjentów lub ich opiekunów, gdyż brak jest danych umożliwiających ich oszacowanie w warunkach polskich. Wg wnioskodawcy nie jest również pewne czy wspomniane kategorie kosztu można zaliczyć do kosztów różniących porównywane schematy.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

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

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

Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej zamieszczono w poniższych tabelach. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne uwzględniono wg NFZ 2013, natomiast wycenę punktową świadczeń wg NFZ 2013, DSOZ 2013a, DSOZ 2013b oraz DSOZ 2014.

Szczegółowe kalkulacje odnoszące się do kosztów leków znajdują się w modelu wnioskodawcy.

Koszty komparatorów obliczono na podstawie MZ 2014 oraz DGL 2014. Szczegółowe informacje znajdują się w modelu wnioskodawcy.

Model

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

Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej w pełni *de novo* z uwagi na brak możliwości skorelowania punktów końcowych badań klinicznych z wynikami użyteczności na podstawie dostępnych danych (w zaadaptowanym modelu uwzględniono nieopublikowane dane indywidualnych pacjentów włączonych do badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [Bond 2012]; wg wnioskodawcy nie są dostępne wyniki analogicznych badań przeprowadzonych w warunkach polskich).

Model opracowano w programie MS Excel 2007 przy użyciu języka Visual Basic for Applications (VBA).

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

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

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

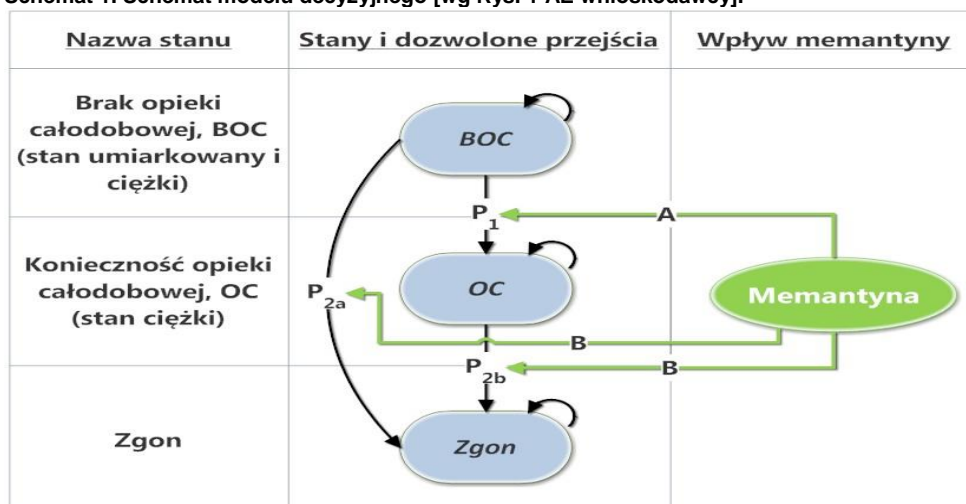
W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji.

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

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie (1 pacjent). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie. W poszczególnych kohortach w punkcie początkowym analizy zastosowano: Memabix (memantyna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) lub placebo.

Skonstruowany model Markowa składa się z 3 stanów: brak konieczności objęcia pacjenta ciągłą opieką całodobową (BOC; AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu), konieczność objęcia pacjenta opieką całodobową (OC; AD o ciężkim nasileniu zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie [Bond 2012] świadczącymi, że konieczność objęcia opieką całodobową z reguły występuje tuż przed progresją do ciężkiej postaci choroby) oraz zgon (niezależnie od przyczyny). Poprzez progresję rozumiane jest przejście ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej.

Schemat 1. Schemat modelu decyzyjnego [wg Rys. 1 AE wnioskodawcy].



Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „Brak opieki całodobowej” (BOC) lub stan „Opieka całodobowa” (OC). W kolejnych cyklach osoba w stanie „BOC” może zmienić stan na „OC”, pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Pacjent ze stanu „OC” może pozostać w obecnym stanie lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”.

Początek modelowania jest równoznaczny z rozpoczęciem terapii memantyną w grupie badanej. Założono, że 40% pacjentów znajduje się w stanie OC na początku modelowania. Wg wnioskodawcy wśród tych pacjentów dodatkowy efekt kliniczny memantyny (przedłużenie efektu do konieczności poddania pacjenta ciągłej opiece całodobowej) nie będzie się manifestował, jednak z dużym prawdopodobieństwem będą oni stosowali memantynę w praktyce klinicznej. W modelu założono, że zgon pacjenta może nastąpić w dowolnym punkcie czasowym, w każdym ze stanów. Założono również brak możliwości powrotu do stanu BOC ze stanu OC. Ogólną macierz przejść między stanami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Macierz przejść pomiędzy stanami w modelu Markowa [wg Tab. 3 w AE wnioskodawcy]

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

W tabeli powyżej oraz na powyższym schemacie, poszczególne prawdopodobieństwa oznaczają:

- P_1 - progresja choroby (przejścia ze stanu BOC do stanu OC),
- P_{2a}, P_{2b} - wystąpienie zgonu odpowiednio wśród pacjentów w stanie BOC oraz OC.

Zgodnie z założeniami referencyjnego modelu ekonomicznego Bond 2012 oraz przy uwzględnieniu dostępnych algorytmów korelacji punktów końcowych badań klinicznych z przeżyciem całkowitym w ramach analizy założono, że śmiertelność pacjentów w stanie „BOC” jest taka sama jak śmiertelność pacjentów w stanie „OC” ($P_{2a} = P_{2b}$).

W ramach analizy podstawowej, uwzględniono wpływ memantyny wyłącznie na czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjentów ciągłą opieką całodobową (oznaczony na schemacie jako „A”). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ na przeżycie całkowite (oznaczony na schemacie jako „B”).

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów ze zdiagnozowaną AD, a nie pacjentów, którzy będą zdiagnozowani w przyszłości (uwzględniono pacjentów ze średnim czasem od diagnozy AD równym 4,9 lat) [Hoyle 2010, Wolstenholme 2002, Bond 2012].

Uwzględniono dane epidemiologiczne (dane z praktyki klinicznej) w miejsce danych z badań klinicznych, aby uniknąć jakichkolwiek obciążeń błędów systematycznych, które mogą wynikać z selekcji pacjentów przy włączaniu do badań klinicznych (konieczność spełnienia kryteriów włączenia) [Bond 2012]. Dodatkowo, badanie Wolstenholme 2002 zawiera dane dla dłuższego okresu obserwacji po zaprzestaniu leczenia w przeciwieństwie do badania klinicznego: maksymalnie 11-letni okres obserwacji, w momencie rozpoczęcia badania pacjenci byli średnio 4,9 lat od zdiagnozowania AD (mediana 4 lata). Analogiczne dane dostępne są również z badania LASER-AD [Livingston 2004]. Badanie to nie zostało wykorzystane do oceny progresji choroby, ponieważ wielu uczestników przyjmowało inhibitory cholinesterazy i/albo memantynę [Bond 2012]. Wyniki badania LASER-AD wykorzystano jednak w celu uzasadnienia i/lub potwierdzenia wielu założeń w modelu referencyjnym.

Dane dotyczące progresji choroby pochodzą z kohorty pacjentów żyjących w domach [Wolstenholme 2002] i mogą nie odzwierciedlać w pełni populacji docelowej żyjącej zarówno w domach jak i zakładach całodobowych [Bond 2012].

Dla osób w grupie placebo średni czas do progresji (przejścia ze stanu BOC do stanu OC) oraz średni czas do zgonu prognozowane były na podstawie średnich bazowych charakterystyk kohorty: wieku, wyjściowej wartości MMSE oraz skali Barthele (ADL).

Założono, że w wyniku zastosowania memantyny, czas do progresji zostanie przedłużony, ale tylko u tych pacjentów, którzy rozpoczynają terapię w stanie „BOC” (około 60% wyjściowej kohorty).

Model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej przez wnioskodawcę poprzez wprowadzanie dozwolonych skrajnych wartości wejściowych, uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano także powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym $p=0,05$).

Ocena konwergencji wyników analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych, wnioskodawca przeprowadził poprzez przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.

Walidację zewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez opisanie zidentyfikowanych badań klinicznych i opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 43. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg Tab. 26 w AE]

| Nr | Nazwa parametru | | Wartość | 95% LCI / min | 95% UCI / maks. | Opis / źródła danych |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|---------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - | Skłonność do zapłaty za dodatkowy QALY / LY | | 111 381 PLN | - | - | AOTM 2013 i GUS 2013 |
| 1 | Długość horyzontu czasowego | vs placebo [mies.] | 360 | 240 | 480 | Okres do zgonu >99,98% pacjentów; 30 lat |
| - | | vs donepezyl/rywastygmina [tyg.] | 52 | - | - | Czas trwania badania dla MEM w porównaniu z DON oraz RYW (porównanie bezpośrednie) [Cumbo 2014]. |
| 2 | Roczna stopa dyskontowa [%] | dla efektów | 3,5 | 0,0 | 5,0 | Wytyczne AOTM 2010 |
| 3 | | dla kosztów | 5,0 | 0,0 | 10,0 | |
| 4 | Dzienna dawka uwzględnionych leków [mg/d] | Memantyna | | | | Badanie ankietowe, ChPL Memabix i Reisberg 2003 |
| 5 | | Donepezyl | | | | Badanie ankietowe |
| 6 | | Rywastygmina | | | | |
| - | Wyjściowa charakterystyka populacji obserwowanej w Analizie ekonomicznej | MMSE | 11,73 | - | - | Wartość podstawowa na podstawie Wolstenholme 2002 |
| - | | Barthel ADL | 16,34 | - | - | |
| - | | Średni wiek | 78,57 | - | - | |
| - | | Odsetek pacjentów wymagających opieki całodobowej | 40% | 0% | 46% | |
| Efektywność zastosowania memantyny względem placebo | | | | | | |
| 7 | Maksymalny okres obecności dodatkowego efektu klinicznego memantyny [mies.] | | 12,00 | 6,00 | 12,00 | Po tym okresie zakłada się takie samo tempo zmian parametrów efektywności w grupie badanej jak w grupie kontrolnej [Bond 2012, Howard 2012] |
| - | Zmiana MMSE | Monoterapia | 0,70 | -0,21 | 1,38 | Reisberg 2003 i analiza kliniczna wnioskodawcy. Wzrost wartości parametru MMSE wynikający z leczenia MEM w odniesieniu do PLC. |
| - | | Terapia skojarzona z donepezylem | 0,70 | -0,21 | 1,38 | Z uwagi na brak danych dotyczących terapii skojarzonej z DON uwzględniono wyniki takie same jak w przypadku monoterapii (wyniki ADCS-ADL zbliżone więc prawdopodobnie MMSE również będą) |
| 8 | | Wybór Użytkownika - Monoterapia | 0,70 | -0,21 | 1,38 | Wybór Użytkownika w arkuszu Excel |
| 9 | Zmiana SMMSE - wariant dodatkowy - wybór w Arkuszu "Założenia" | | 1,70 | 0,80 | 2,50 | Howard 2012. Wzrost wartości parametru SMMSE wynający z leczenia MEM w odniesieniu do PLC. Wartość uwzględniona w ramach analizy wrażliwości - możliwość wyboru w arkuszu "Założenia" (lista 8.) |
| - | Zmiana ADCS-ADL | Monoterapia (ADCS-ADL ₁₉) | 1,41 | 0,24 | 2,58 | Analiza kliniczna wnioskodawcy. Meta-analiza wartości z badań Reisberg 2003 |

| Nr | Nazwa parametru | Wartość | 95% LCI / min | 95% UCI / maks. | Opis / źródła danych |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - | | | | | i Van Dyck 2007. Wzrost wartości parametru ADCS-ADL-severe wynikający z leczenia MEM w odniesieniu do PLC |
| - | Terapia skojarzona z donepezylem (ADCS-ADL ₁₉) | 1,40 | 0,00 | 2,80 | Tariot 2004 |
| 10 | Wybór Użytkownika - Monoterapia (ADCS-ADL19) | 1,41 | 0,24 | 2,58 | Wybór Użytkownika w arkuszu Excel |
| - | Ryzyko dyskontynuacji leczenia memantyną (w całym horyzoncie badania klinicznego) [%] | 23,9 | 19,4 | 28,7 | Meta-analiza wyników badań Reisberg 2003, Van Dyck 2007 i Wang 2013 dla memantyny. Liczba pacjentów leczonych MEM, którzy przerwali leczenie przed zakończeniem badania wyniosła 44/178 [Van Dyck 2007] (czas leczenia: 24 tyg.), 29/126 [Reisberg 2003] (czas leczenia: 28 tyg.) oraz 2/13 [Wang 2013] (czas leczenia: 28 tyg.); meta-analiza efektu stałego (p=0,7994 oceniając testem Q); wartość przypisana średniemu okresowi obserwacji 180,28 dni (średnia ważona liczbą pacjentów) |
| - | Terapia skojarzona z donepezylem | 14,9 | 10,3 | 20,1 | Tariot 2004 |
| 11 | Wybór Użytkownika - Monoterapia | 23,9 | 19,4 | 28,7 | parametr nie wpływa na efekty [Bond 2012] |
| 12 | Względne ryzyko dyskontynuacji leczenia dla porównania: memantyna + donepezyl vs donepezyl | 0,59 | 0,39 | 0,87 | Tariot 2004 |
| 13 | OR dla czasu do zgonu (memantyna vs placebo) | 0,443 | 0,18 | 1,07 | Zhu 2013 (wieloczynnikowa analiza z p<0,1 jako miarą istotności); tylko w ramach analizy wrażliwości |
| Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji - wagi użyteczności (EQ-5D) | | | | | |
| 14 | Waga użyteczności w stanie niewymagającym opieki całodobowej (BOC), w zależności od wartości MMSE: | 0-9 | 0,33 | 0,25 | 0,42 |
| 15 | | 10-14 | 0,49 | 0,41 | 0,56 |
| 16 | | 15-20 | 0,50 | 0,48 | 0,52 |
| 17 | Waga użyteczności w stanie wymagającym opieki całodobowej (OC): | | 0,33 | 0,25 | 0,42 |
| - | Cena zbytu netto Memabix [PLN] | 10 mg 28 tabl. | | - | - |
| - | | 10 mg 56 tabl. | | - | - |
| - | | roztwór 10mg/ml; 100 ml | | - | - |
| - | Dodatkowy, miesięczny koszt związany z podawaniem memantyny | | 5,27 | - | - |
| Koszty opieki nad pacjentem – stan „BOC”: | | | | | |
| 18 | Miesięczny koszt opieki w stanie "BOC" z perspektywy NFZ [PLN] | stan umiarkowany | | | |
| 19 | | stan ciężki | | | |
| 20 | Jednorazowy koszt opieki w stanie "BOC" z perspektywy NFZ [PLN] | | | | |
| Koszty opieki nad pacjentem - opieka całodobowa: | | | | | |
| 21 | Odsetek pacjentów poddawanych opiece całodobowej w: | zakładach posiadających kontrakt z NFZ | | | |
| 22 | | zakładach w pełni prywatnych | | | |
| - | | opiece domowej | | | |
| - | Oплата pacjenta za pobyt w ZOL wyrażona jako odsetek miesięcznego dochodu: | | 70% | - | - |
| - | Struktura | Emerytury | 68% | - | - |
| | | | | | Art. 18, ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - w analizie konserwatywnie przyjęto maksymalną opłatę w wysokości 70% miesięcznego dochodu. |
| | | | | | ZUS 2014. Stan z marca 2014 r. |

| Nr | Nazwa parametru | | Wartość | 95% LCI / min | 95% UCI / maks. | Opis / źródła danych |
|----|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------|---------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - | świadczeniobiorców pobierających emerytury i renty w ZUS | Renty z tytułu niezdolności do pracy | 15% | - | - | |
| - | | Renty rodzinne | 17% | - | - | |
| 23 | Wysokość świadczenia emerytalno-rentowego [PLN] | Emerytury | 2 008,76 | 691,90 | 4 158,70 | ZUS 2014. Stan z marca 2014 r. |
| 24 | | Renty z tytułu niezdolności do pracy | 1 489,01 | 523,37 | 4 250,00 | |
| 25 | | Renty rodzinne | 1 743,46 | 666,67 | 3 350,01 | |
| - | Średni miesięczny dochód pacjenta z analizowanej populacji [PLN]: | | 1 887,37 | - | - | Średni ważony koszt świadczeń emerytalno-rentowych; na podstawie ZUS 2014. |
| - | Miesięczny koszt opieki z perspektywy płatnika publicznego w [PLN]: | zakładach posiadających kontrakt z NFZ | | | | Badanie kwestionariuszowe oraz NFZ 2013; opieka rozliczana w ramach świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno – opiekuńczym / opiekuńczo - leczniczym |
| - | | zakładach w pełni prywatnych | 0,00 PLN | - | - | Przegląd ofert zakładów prywatnych (zapytania wysłane do kilku prywatnych domów opieki) |
| - | | opiece domowej | | | | Badanie kwestionariuszowe; opieka rozliczana w ramach świadczenia w pielęgniarstwie opieki długoterminowej domowej |
| - | Miesięczny koszt opieki z perspektywy świadczeniobiorcy w [PLN]: | zakładach posiadających kontrakt z NFZ | 1 321,16 | - | - | Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ZUS 2014. |
| 26 | | zakładach w pełni prywatnych | 2 950,00 | 2 800,00 | 3 100,00 | Przegląd ofert zakładów prywatnych (zapytania wysłane do kilku prywatnych domów opieki) |
| - | | opiece domowej | | | | Badanie kwestionariuszowe |

Analiza wrażliwości

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

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI (patrz tab. 43).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości nie uwzględniono parametrów dotyczących wieku, wartości MMSE oraz wartości Barthel, ponieważ są one ze sobą silnie skorelowane (wartość MMSE oraz Barthel zależą od wieku pacjenta) – testowano tylko odrębny zestaw dostępnych informacji (w miejsce danych z badania Wolstenholme 2002 – charakterystyka pacjentów włączonych do badania Livingston 2004).

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

Tabela 44. Scenariusze analizy wielokierunkowej dla porównania z placebo [wg tab. 25 AE wnioskodawcy].

| Scenariusz analizy wrażliwości | Opis |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Roczna stopa dyskontowa: 5% dla efektów, 5% dla kosztów | Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTM 2010 |
| Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 0% dla kosztów | |
| Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 5% dla kosztów | |
| Oceniane postacie produktu Memabix: wszystkie postacie* | Analiza podstawowa uwzględni współfinansowanie wyłącznie preparatu Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej |
| Oceniane postacie produktu Memabix: tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej* | |
| Oceniane postacie produktu Memabix: tylko roztwór* | |
| Współfinansowanie produktu Memabix: w grupie limitowej 186.0* | Wpływ zmiany sposobu finansowania z osobnej, nowej grupy limitowej na istniejącą, w której współfinansowane są substancje: donepezyl oraz rywastygmina – hipotetyczny wariant |
| W przypadku finansowania produktu Memabix w osobnej grupie limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 28 tabl.* | Ocena zmiany wysokości limitu finansowania, odpłatności pacjenta oraz kosztu dla NFZ w wyniku zmiany preparatu wyznaczającego limit |
| W przypadku finansowania produktu Memabix w osobnej grupie limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 56 tabl.* | |

| Scenariusz analizy wrażliwości | Opis |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| W przypadku finansowania produktu Memabix w osobnej grupie limitowej, limit wyznacza: Memabix roztwór* | |
| Uwzględnij wpływ na przeżycie całkowite: konwersja punktów końcowych RCT Reisberg 2003 i Van Dyck 2007 | Ocena wyników analizy w przypadku uwzględnienia wpływu stosowania memantyny na przeżycie całkowite |
| Uwzględnij wpływ na przeżycie całkowite: wyniki badania obserwacyjnego [Zhu 2013] | |
| Oceniany schemat stosowania memantyny: memantyna w monoterapii | Ocena wyników analizy w przypadku uwzględnienia stosowania memantyny w monoterapii lub terapii skojarzonej |
| Oceniany schemat stosowania memantyny: memantyna w terapii skojarzonej z donepezylem | |
| Wpływ memantyny na MMSE: sprawdź wyniki przy uwzględnieniu informacji z 52-tyg. badania dotyczące skali SMMSE | Ocena wyników analizy przy uwzględnieniu wartości SMMSE w miejsce MMSE |
| Pominięcie wpływu memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE | Ocena wyników przy założeniu braku różnic pomiędzy wartością MMSE w grupie badanej i kontrolnej |
| Wyjściowa charakterystyka populacji obserwowanej w analizie ekonomicznej: MMSE, Barthel ADL, średni wiek, na podstawie badania LASER-AD [Livingston 2004] | Uwzględnienie wyjściowej charakterystyki pacjentów na podstawie badania LASER-AD [Livingston 2004] |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 – odpowiedzi opiekunów | Ocena wpływu alternatywnych zestawów użyteczności; z uwagi na specyfikę choroby Alzheimera uznano, że odpowiedzi bazujące na samych odpowiedziach pacjentów są mniej wiarygodne, podobnie uwzględnienie wyłącznie odpowiedzi opiekunów może nie odzwierciedlać rzeczywistego stanu pacjentów; wartości w badaniu Andersen 2004 uzyskano poprzez konwersję do skali EQ-5D, co może się wiązać z błędem oszacowania. |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 – odpowiedzi pacjentów | |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Andersen 2004 | |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Jonsson 2006 - odpowiedzi opiekunów | |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Jonsson 2006 - odpowiedzi pacjentów | |

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

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

- dawkowanie memantyny 10 mg/dobę,
- dawkowanie rywastygminy ██████████ mg/dobę (zakres określony na podstawie opinii ekspertów),
- dawkowanie donepezylu 5 mg/dobę (dawka początkowa [ChPL Donecept]),
- uwzględnione postacie farmaceutyczne donepezylu: wyłącznie tabletki/kapsułki,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne donepezylu: wyłącznie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie systemy transdermalne,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie roztwory,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie tabletki/kapsułki.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- nie udało się odnaleźć badań klinicznych dla memantyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, odnaleziono wyłącznie badania dla memantyny w postaci tabletek powlekanych i ich wyniki zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy; co ważne, wykazano biorównoważność tabletek powlekanych i tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (analiza kliniczna wnioskodawcy dla produktu Memabix),
- z uwagi na brak polskich danych epidemiologicznych dla analizowanej populacji, w analizie uwzględniono dane brytyjskie [Bond 2012],
- model uwzględnia tylko dwa wymiary: poznawczy oraz funkcjonalny; nie uwzględniono symptomów behawioralnych oraz psychologicznych, w związku z czym kliniczny efekt ich leczenia oraz ich wpływ na jakość życia nie zostały odzwierciedlone w modelu [Bond 2012],
- efektywność leczenia bazuje głównie na przewidywanych opóźnieniach czasu do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową; mimo to istnieją dowody, że ten aspekt powoduje kluczowe zmiany w kosztach oraz wpływa na użyteczność,
- czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową określono głównie na podstawie stosunkowo odległych danych (lata 1988-99), uwzględniających małą liczbę pacjentów (n=92) oraz dotyczących wybranego obszaru Wielkiej Brytanii (Oxfordshire) [Bond 2012],
- dostępne są ograniczone dane dotyczące kosztów opieki nad pacjentem wymagającym opieki całodobowej, przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych (koszt został oszacowany na

podstawie opinii jednego eksperta klinicznego i może on nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji w całym kraju); co więcej, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów mogą być niedoszacowane, gdyż nie uwzględniają np. kosztów hospitalizacji w przypadku pojawienia się chorób współistniejących czy zaostrzeń analizowanego schorzenia; powyższe ograniczenia wynikają z braku wiarygodnych informacji na temat kosztów jaki generują pacjenci z analizowanej populacji w Polsce w związku z czym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty dotyczące warunków brytyjskich przedstawione w raporcie [Bond 2012],

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

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NI E/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | - |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | - |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK/? | Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Pożądanym, choć trudnym do wykonania byłoby przeprowadzenie analizy w perspektywie społecznej, bowiem choroba Alzheimera stanowi obciążenie zarówno dla samego pacjenta, jak i jego opiekunów [Wytyczne AOTM 2010]. W opinii wnioskodawcy ewentualne kategorie kosztów pośrednich (koszty ponoszone przez opiekunów na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji, absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich i nie są dostępne wiarygodne informacje potwierdzające wpływ memantyny na kategorie kosztów pośrednich. |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK/? | Wnioskodawca założył brak różnic w efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy memantyną a aktywnymi komparatorami, przy czym jednocześnie w AKL wnioskodawcy wykazał różnice w obrębie niektórych punktów końcowych. Ponadto, wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazał na „brak jednoznacznych danych klinicznych (np. w postaci randomizowanych badań klinicznych) potwierdzających wpływ zastosowania memantyny (czy innych leków stosowanych w AD) na wyniki użyteczności (przede wszystkim: jakość życia, czas do progresji czy czas przeżycia całkowitego)” |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | Choroba Alzheimera jest schorzeniem przewlekłym, trwającym do końca życia pacjenta. W związku z powyższym w analizie przyjęto horyzont czasowy do zgonu w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że oceniana interwencja nie będzie podawana przez cały okres horyzontu czasowego. Na podstawie wyników referencyjnych badań klinicznych dla stosowania memantyny w analizowanej populacji Reisberg 2003 i Van Dyck 2007 określono, że miesięczny odsetek pacjentów |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>rezygnujących z leczenia wynosi 4,50%. W związku z powyższym wnioskodawca uznał, iż średni czas trwania terapii memantyną u pacjenta z umiarkowaną lub ciężką postacią AD nie przekroczy 2 lat. Potwierdzeniem powyższych wartości są opinie ekspertów, którzy w ramach badania kwestionariuszowego wskazali, że [redacted]</p> <p>W przypadku porównania memantyny z donepezylem lub rywastygminą stosowanych w chorobie umiarkowanej, z uwagi na założony przez wnioskodawcę brak różnic w skuteczności klinicznej, przedstawiono wyniki dla horyzontu czasowego równego 12 miesięcy, co odpowiada czasowi trwania badania klinicznego bezpośrednio porównującego skuteczność kliniczną memantyny, donepezylu i rywastygminy [Cumbo 2014].</p> <p>Wg wnioskodawcy nie są dostępne wiarygodne informacje na temat długości okresu stosowania porównywanych interwencji w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu i nie ma możliwości oceny czy dla takiego horyzontu czasowego porównywane interwencje miałyby taką samą skuteczność. Z tego powodu nie przeprowadzono ekstrapolacji wniosków z porównania pośredniego odnoszących się do okresu obserwacji badań klinicznych.</p> |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | W przypadku perspektywy społecznej należałoby uwzględnić koszty pośrednie. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | - |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | TAK | - |

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawca założył brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa memantyny, donepezylu i rywastygminy stosowanych w monoterapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu i na tej podstawie przeprowadził analizę minimalizacji kosztów dla stosowania ww. technologii lekových.

Tymczasem w analizie klinicznej wnioskodawca wykazywał także różnice w skuteczności klinicznej w zakresie niektórych punktów końcowych pomiędzy memantyną a donepezylem i rywastygminą, stąd przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów jest dużym uproszczeniem.

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w skróconym horyzoncie czasowym 1 roku nie uwzględniono jakości życia, gdyż według wnioskodawcy nie wiadomo jaka jest jakość życia pacjenta z analizowanej populacji w danym momencie życia. Jakość życia pacjenta z AD uzależniona jest od wielu czynników i konieczne byłoby przeprowadzenie modelowania do jej wiarygodnego określenia, od czego wnioskodawca odstąpił.

Wnioskodawca nie określił precyzyjnie, co obejmuje najlepsze leczenie objawowe (BSC). Z tekstu publikacji dotyczącej zaadaptowanego modelu Bond 2012 wynika, iż jest to brak farmakoterapii.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez sprawdzenie: zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie zidentyfikowano błędów w modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach czy ekstrakcji danych. Model opisano w sposób zrozumiały i wyczerpujący, co pozwalało na weryfikację analizy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ DLA PORÓWNANIA Z PLACEBO – ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W poniższej tabeli, oprócz wyników dla tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, zamieszczono także wyniki dla wszystkich wnioskowanych prezentacji (tabletki i roztwór).

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z placebo [wg Tab. 27 w AE wnioskodawcy oraz modelu].

| | Memabix | | Placebo |
|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Lata życia (LY) | | | |
| Wartość w grupie | 3,105 | | 3,105 |
| Różnica pomiędzy grupami | - | | 0,000 |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) | | | |
| Wartość w grupie | 1,115 | | 1,101 |
| Różnica pomiędzy grupami | - | | 0,014 |
| Wyniki w podziale na wnioskowane prezentacje | | | |
| | tabletki | wszystkie | |
| Perspektywa NFZ [PLN] | | | |
| Koszt memantyny | 816,75 | 321,03 | 0,00 |
| Koszt opieki | 25 945,01 | 25 945,01 | 26 257,31 |
| Koszt całkowity | 26 761,76 | 26 266,05 | 26 257,31 |
| Różnica pomiędzy grupami | - | | tabletki 504,45 |
| | | | wszystkie 8,74 |
| Perspektywa wspólna [PLN] | | | |
| Koszt memantyny | 1 166,78 | 962,65 | 0,00 |
| Koszt opieki | 33 832,06 | 33 832,06 | 34 270,92 |
| Koszt całkowity | 34 998,84 | 34 794,70 | 34 270,92 |
| Różnica pomiędzy grupami | - | | tabletki 727,92 |
| | | | wszystkie 523,78 |
| ICER [PLN/LYG] | | | |
| Perspektywa NFZ | nie można obliczyć* | nie można obliczyć* | - |
| Perspektywa wspólna | nie można obliczyć* | nie można obliczyć* | - |
| ICUR [PLN/QALYG] | | | |
| Perspektywa NFZ | 36 032 | 624 | - |
| Perspektywa wspólna | 51 994 | 37 413 | - |

* mianownik równy 0 – brak możliwości określenia ICER.

W analizie wykazano, że w horyzoncie trwania życia pacjenta w analizowanej populacji zastosowanie produktu leczniczego Memabix (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci AD w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem 0,014 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, przy dodatkowym koszcie wynoszącym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej odpowiednio: 504,45 PLN i 727,92 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 8,74 PLN i 523,78 PLN).

ICUR dla zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wyniósł: 36 032 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 51 994 PLN z perspektywy wspólnej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji i przy sugerowanych zasadach refundacji wnioskowanej technologii (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 624 PLN/QALY i 37 413 PLN/QALY).

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

W poniższej tabeli, oprócz wyników dla tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, zamieszczono także wyniki dla wszystkich wnioskowanych prezentacji.

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z donepezylem oraz rywastygminą – analiza minimalizacji kosztów [wg Tab. 29 AE oraz modelu].

| | Memabix | Donepezyl | Rywastygmina |
|------------------------|---------|-----------|--------------|
| Lata życia (LY) | | | |
| Wartość w grupie | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Różnica pomiędzy grupami | - | | 0,0000 | | 0,0000 | |
| Wyniki w podziale na wnioskowane prezentacje | | | | | | |
| | tabletki | wszystkie | | | | |
| Koszt z perspektywy NFZ [PLN] | | | | | | |
| Koszt farmakoterapii | 689,64 | 271,07 | 361,23 | | 326,99 | |
| Różnica pomiędzy grupami | - | | tabletki | wszystkie | tabletki | wszystkie |
| | | | 328,41 | -90,16 | 362,65 | -55,92 |
| Koszt z perspektywy wspólnej [PLN] | | | | | | |
| Koszt farmakoterapii | 985,20 | 812,84 | 620,79 | | 2 214,68 | |
| Różnica pomiędzy grupami | - | | tabletki | wszystkie | tabletki | wszystkie |
| | | | 364,41 | 192,05 | -1 229,48 | -1 401,84 |

W analizie wykazano, że w horyzoncie 12 miesięcy stosowanie produktu leczniczego Memabix (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu w miejsce donepezylu oraz rywastygminy wiąże się z inkrementalnym kosztem wynoszącym odpowiednio (ujemne wartości oznaczają oszczędności): 328,41 PLN oraz 362,55 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: -90,16 PLN i -55,92 PLN) z perspektywy płatnika publicznego, a także: 364,41 PLN oraz -1 229,48 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 192,05 PLN i -1 401,84 PLN) z perspektywy wspólnej.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów-użyteczności

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 2 pkt 4, przy której koszt uzyskania 1 QALY = 111 381 PLN) w wariancie podstawowym wyniosła:

- dla opakowania 10 mg 28 tabl. – 71,1075 zł z perspektywy NFZ i 48,6214 zł z perspektywy wspólnej (odpowiednio 191,4333 zł i 58,2006 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji).
- dla opakowania 10 mg 56 tabl. - 123,8167 zł z perspektywy NFZ i 84,6626 zł z perspektywy wspólnej (odpowiednio 333,3354 zł i 101,3425 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji).

W celu spełnienia kryterium progowego należy uwzględnić progowe ceny zbytu obydwu prezentacji ocenianego produktu jednocześnie – w opracowaniu uwzględniono średni ważony prognozowanym rynkiem sprzedaży koszt memantyny.

Analiza minimalizacji-kosztów

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 4, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariancie podstawowym wyniosła:

- dla opakowania 10 mg 28 tabl., z perspektywy NFZ dla porównania z donepezylem i rywastygminą, odpowiednio: 14,4937 zł i 13,0162 zł (39,79 zł i 35,76 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji)
- dla opakowania 10 mg 28 tabl., z perspektywy wspólnej dla porównania z donepezylem i rywastygminą, odpowiednio: 17,6584 zł i 69,6608 zł (22,03 zł i 82,52 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji)
- dla opakowania 10 mg 56 tabl., z perspektywy NFZ dla porównania z donepezylem i rywastygminą, odpowiednio: 25,2374 zł i 22,6646 zł (69,28 zł i 62,26 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji)
- dla opakowania 10 mg 56 tabl., z perspektywy wspólnej dla porównania z donepezylem i rywastygminą, odpowiednio: 30,7479 zł i 121,2976 zł (38,36 zł i 143,69 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji).

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3, przy której współczynnik CER dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CER dla komparatora) w wariancie podstawowym wyniosła:

- dla opakowania 10 mg 28 tabl., z perspektywy NFZ i wspólnej, odpowiednio: 13,0162 zł i 17,6584 zł (35,76 zł i 22,03 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji)
- dla opakowania 10 mg 56 tabl., z perspektywy NFZ i wspólnej, odpowiednio: 22,6646 zł i 30,7479 zł (62,26 zł i 38,36 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji).

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach zamieszczono wyniki dla tych parametrów, które prowadzą do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

ANALIZA WRAŻLIWOŚCI DLA PORÓWNIANIA MEMANTYNY Z PLACEBO

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Zmianę wnioskowania zaobserwowano jedynie w przypadku zmiany jednego parametru określającego zmianę wartości MMSE osiąganą w wyniku zastosowania memantyny „Zmiana MMSE – dolna granica” – w wyniku przyjęcia dolnej wartości parametru (-0,21, co wskazuje na wyższą wartość MMSE w grupie placebo) uzyskano dominację placebo nad memantyną zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej (uwzględnienie tylko tabletek) (patrz Tabela 48 niniejszej AWA). Zmiana pozostałych parametrów nie wpłynęła na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości świadczą, iż stosowanie memantyny nie będzie kosztowo-użyteczne w odniesieniu do placebo w przypadku zmiany wartości MMSE w wyniku zastosowanego leczenia memantyną w odniesieniu do placebo mniejszej od 0,18 dla wnioskowania z perspektywy płatnika publicznego oraz 0,31 dla wnioskowania z perspektywy wspólnej.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących niewłaściwych założeń, w 4 przypadkach zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (Tabela 48).

Zmianę wnioskowania opartego na ICUR (uwzględnienie tylko tabletek) zaobserwowano w przypadku następujących scenariuszy:

- pominięcie wpływu zastosowanego leczenia memantyną na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE - wykazano, że wnioskowana technologia nie jest kosztowo-użyteczna z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (ICUR równy odpowiednio 801 061 PLN oraz 1 121 491 PLN)
- uwzględnienie użyteczności określonej na podstawie odpowiedzi opiekunów pacjentów przedstawionej w badaniu Włodarczyk 2004 - wykazano, że stosowanie memantyny nie jest kosztowo-użyteczne z perspektywy wspólnej (ICUR równy 145 583 PLN),
- uwzględnienie użyteczności określonej na podstawie odpowiedzi pacjentów przedstawionej w badaniu Włodarczyk 2004 - wykazano, że stosowanie memantyny nie jest kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (ICUR równy odpowiednio 252 224 PLN oraz 363 958 PLN),
- uwzględnienie użyteczności na podstawie odpowiedzi pacjentów przedstawionej w badaniu Jonsson 2006 - wykazano, że stosowanie memantyny jest zdominowane przez stosowaniem placebo zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej.

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

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż testowane opcjonalne źródła informacji zakwalifikowano do źródeł o niższej wiarygodności w odniesieniu do zestawu danych jakości życia uwzględnionych w analizie podstawowej.

W przypadku uwzględnienia wszystkich wnioskowanych prezentacji Memabixu, otrzymano identyczne wyniki (Tabela 49).

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono również 2 scenariusze zakładające wpływ stosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej przy założeniu wpływu stosowania wnioskowanej technologii na OS pacjentów z analizowanej populacji określonego na podstawie konwersji punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych Reisberg 2003 i Van Dyck 2007 oraz na podstawie wyników badania obserwacyjnego Zhu 2013 świadczą, że w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie Memabixu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci AD w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia oraz dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, przy jednoczesnym dodatkowym koszcie z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Parametry ICUR dla zastosowania memantyny (od 27 395 do 40 676 PLN) były niższe od aktualnie obowiązującego proggu opłacalności w Polsce (111 381 PLN), co świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Z uwagi na brak możliwości w pełni wiarygodnej oceny kosztów opieki nad pacjentem z umiarkowaną lub ciężką postacią AD w Polsce, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem kosztów określonych w ramach analizy Bond 2012 w warunkach brytyjskich. Uwzględnienie alternatywnego źródła oceny kosztu opieki nie wpływa na wyniki zdrowotne (LY lub QALY), w związku z powyższym nie zostały one przedstawione. Zastosowanie memantyny wiązało się z niższym kosztem całkowitym z perspektywy wspólnej w odniesieniu do placebo przy uwzględnieniu kosztów opieki określonych dla warunków brytyjskich (na podstawie Bond 2012). Wykazano, że wnioskowana technologia medyczna dominuje nad placebo przy uwzględnieniu kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji określonym w warunkach brytyjskich i przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Powyższe wnioskowanie jest inne w odniesieniu do wnioskowania przedstawionego w Bond 2012 i wynika ze znacznie niższego kosztu memantyny w Polsce oraz nieznacznej różnicy (ok. 0,5%) w ryzyku dyskontynuacji leczenia w cyklu.

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusze, w których zachodzi zmiana wnioskowania w stosunku dla analizy podstawowej, uwzględniono wyłącznie tabletki [wg modelu wnioskodawcy].

| Scenariusz analizy wrażliwości | ICUR | | Ceny zbytu netto produktu Memabix, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| | płatnik publiczny | płatnik za świadczenia medyczne | 10 mg 28 tabl. | | 10 mg 56 tabl. | |
| | | | płatnik publiczny | płatnik za świadczenia medyczne | płatnik publiczny | płatnik za świadczenia medyczne |
| Aktualne wyniki analizy ekonomicznej: | 36 032 | 51 994 | 71,1075 PLN | 48,6214 PLN | 123,8167 PLN | 84,6626 PLN |
| Zmiana MMSE – dolna granica – (-0,21) | Dominacja placebo | Dominacja placebo | nd | nd | nd | nd |
| Pominięcie wpływu memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzonej w skali MMSE | 801 061 | 1 121 491 | 4 PLN | nd | 7 PLN | nd |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi opiekunów pacjentów | 100 890 | 145 583 | 31 PLN | 21 PLN | 54 PLN | 37 PLN |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi pacjentów | 252 224 | 363 958 | 18 PLN | 13 PLN | 32 PLN | 22 PLN |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Jonsson 2006 - odpowiedzi pacjentów | Dominacja placebo | Dominacja placebo | nd | nd | nd | nd |

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusze, w których zachodzi zmiana wnioskowania w stosunku dla analizy podstawowej, uwzględniono wszystkie prezentacje Memabixu [wg modelu wnioskodawcy].

| Scenariusz analizy wrażliwości | ICUR | | Ceny zbytu netto produktu Memabix, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| | płatnik publiczny | płatnik za świadczenia medyczne | 10 mg 28 tabl. | | 10 mg 56 tabl. | |
| | | | płatnik publiczny | płatnik za świadczenia medyczne | płatnik publiczny | płatnik za świadczenia medyczne |
| Aktualne wyniki analizy ekonomicznej: | 624 | 37 413 | 191,4333 | 58,2006 PLN | 333,3354 PLN | 101,3425 PLN |
| Zmiana MMSE – dolna granica – (-0,21) | Dominacja placebo | Dominacja placebo | nd | nd | nd | nie dotyczy |
| Pominięcie wpływu memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzonej w skali MMSE | 801 061 | 1 121 491 | 4 | nd | 7 PLN | nie dotyczy |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi opiekunów pacjentów | 100 890 | 145 583 | 31 | 21 PLN | 54 PLN | 37 PLN |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi pacjentów | 252 224 | 363 958 | 18 | 13 PLN | 32 PLN | 22 PLN |
| Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi pacjentów | Dominacja placebo | Dominacja placebo | nd | nd | nd | nd |

ANALIZA WRAŻLIWOŚCI DLA PORÓWNIANIA Z DONEPEZYLEM ORAZ RYWASTYGMINĄ

W poniższych tabelach uwzględniono scenariusze analizy wrażliwości, w przypadku których zachodzi zmiana wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania memantyny z donepezylem (D) oraz rywastygminą (R). Uwzględniono wprowadzenie wyłącznie tabletek [wg modelu wnioskodawcy].

| Scenariusz analizy wrażliwości | Różnica w koszcie z perspektywy NFZ | | Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej | | CZN Memabix 10 mg 28 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ | | CZN Memabix 10 mg 28 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna | | CZN Memabix 10 mg 56 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ | | CZN Memabix 10 mg 56 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna | | CZN Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ | | CZN Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna | | CZN Memabix wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa NFZ | | | CZN Memabix wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa wspólna | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------|----------------|---------|-------------------------------------------------------|----------------|---------|
| | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | 10 mg 28 tabl. | 10 mg 56 tabl. | roztwór | 10 mg 28 tabl. | 10 mg 56 tabl. | roztwór |
| | Aktualne wyniki CMA: | 328,41 | 362,65 | 364,41 | -1 229,48 | 14,49 | 13,02 | 17,66 | 69,66 | 25,24 | 22,66 | 30,75 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 13,02 | 22,66 | nd | 17,66 | 30,75 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|--------|--------|---------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-------|--------|--------------------------------|--------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------------------------------|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Dawka memantyny 10 mg/d | -16,41 | 17,83 | -128,19 | -1 722,08 | 30,66 | 27,57 | 37,38 | 146,05 | 53,39 | 48,01 | 65,10 | 254,32 | nd | nd | nd | nd | 27,57 | 48,01 | nd | 37,38 | 65,10 | nd |
| Współfinansowanie memantyny w ramach grupy limitowej 186.0 | -89,56 | -55,31 | 284,41 | -1 309,48 | limit wyznacza inna substancja | limit wyznacza inna substancja | 18,92 | 76,40 | limit wyznacza inna substancja | limit wyznacza inna substancja | 33,15 | 132,14 | nd | nd | nd | nd | limit wyznacza inna substancja | limit wyznacza inna substancja | nd | 18,92 | 33,15 | nd |
| Uwzględnione postacie farmaceutyczne Memabix: tylko roztwór | -62,04 | -27,80 | -193,37 | -1 787,26 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 48,32 | 43,12 | 59,90 | 240,23 | nd | nd | 43,12 | nd | nd | 59,90 |

D - donepezyl; R – rywastygmina, CZN – cena zbytu netto.

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania memantyny z donepezylem (D) oraz rywastygminą (R). Uwzględniono wszystkie wnioskowane prezentacje Memabixu [wg modelu wnioskodawcy].

| Scenariusz analizy wrażliwości | Różnica w koszcie z perspektywy NFZ | | Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej | | CZN Memabix 10 mg 28 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ | | CZN Memabix 10 mg 28 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna | | CZN Memabix 10 mg 56 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ | | CZN Memabix 10 mg 56 tabl. wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna | | CZN Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ | | CZN Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna | | CZN Memabix wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa NFZ | | | CZN Memabix wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa wspólna | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------|----------------|---------|-------------------------------------------------------|----------------|---------|
| | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | D | R | 10 mg 28 tabl. | 10 mg 56 tabl. | roztwór | 10 mg 28 tabl. | 10 mg 56 tabl. | roztwór |
| Aktualne wyniki CMA: | -90,16 | -55,92 | 192,05 | -1 401,84 | 39,79 | 35,76 | 22,03 | 82,52 | 69,28 | 62,26 | 38,36 | 143,69 | 53,02 | 47,66 | 29,36 | 109,98 | 35,76 | 62,26 | 47,66 | 22,03 | 38,36 | 29,36 |
| Dawka memantyny 10 mg/d | -16,41 | 17,83 | -128,19 | -1 722,08 | 30,66 | 27,57 | 37,38 | 146,05 | 53,39 | 48,01 | 65,10 | 254,32 | nd | nd | nd | nd | 27,57 | 48,01 | nd | 37,38 | 65,10 | nd |
| Dawka rywastygminy - dolna granica | 328,41 | 391,78 | 364,41 | -1 032,18 | 14,49 | 11,76 | 17,66 | 63,12 | 25,24 | 20,48 | 30,75 | 109,90 | nd | nd | nd | nd | 11,76 | 20,48 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Dawka rywastygminy - górna granica | 328,41 | 333,52 | 364,41 | -1 426,78 | 14,49 | 14,27 | 17,66 | 76,43 | 25,24 | 24,85 | 30,75 | 133,08 | nd | nd | nd | nd | 14,27 | 24,85 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Dawka donepezylu - 5 mg/d | 509,02 | 362,65 | 674,81 | -1 229,48 | 6,84 | 13,02 | 8,32 | 69,66 | 11,91 | 22,66 | 14,48 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 6,84 | 11,91 | nd | 8,32 | 14,48 | nd |
| Współfinans. MEM w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 28 tabl. | 328,41 | 362,65 | 364,41 | -1 229,48 | 14,49 | 13,02 | 17,66 | 69,66 | 25,24 | 22,66 | 30,75 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 13,02 | 22,66 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Współfinans. MEM w ramach nowej, osobnej gr. limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 56 tabl. | 328,41 | 362,65 | 364,41 | -1 229,48 | 14,49 | 13,02 | 17,66 | 69,66 | 25,24 | 22,66 | 30,75 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 13,02 | 22,66 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Współfinansowanie MEM w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, limit wyznacza: Memabix roztwór. | 258,60 | 292,84 | 350,18 | -1 243,71 | 16,32 | 14,67 | 18,03 | 70,35 | 28,42 | 25,54 | 31,39 | 122,50 | nd | nd | nd | nd | 14,67 | 25,54 | nd | 18,03 | 31,39 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. donepezylu: tabletki/kapsułki | 328,12 | 362,65 | 402,92 | -1 229,48 | 14,51 | 13,02 | 16,49 | 69,66 | 25,26 | 22,66 | 28,72 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 13,02 | 22,66 | nd | 16,49 | 28,72 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. donepezylu: tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej | 328,41 | 362,65 | 364,41 | -1 229,48 | 14,49 | 13,02 | 17,66 | 69,66 | 25,24 | 22,66 | 30,75 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 13,02 | 22,66 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej | 328,41 | 374,98 | 364,41 | -3 033,98 | 14,49 | 12,48 | 17,66 | 131,84 | 25,24 | 21,74 | 30,75 | 229,57 | nd | nd | nd | nd | 12,48 | 21,74 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: systemy transdermalne | 328,41 | 357,51 | 364,41 | -569,57 | 14,49 | 13,24 | 17,66 | 47,77 | 25,24 | 23,05 | 30,75 | 83,18 | nd | nd | nd | nd | 13,24 | 23,05 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: roztwory | 328,41 | 357,55 | 364,41 | -495,37 | 14,49 | 13,24 | 17,66 | 45,31 | 25,24 | 23,05 | 30,75 | 78,90 | nd | nd | nd | nd | 13,24 | 23,05 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: tabletki/kapsułki | 328,41 | 362,65 | 364,41 | -1 229,48 | 14,49 | 13,02 | 17,66 | 69,66 | 25,24 | 22,66 | 30,75 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 13,02 | 22,66 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. Memabix: wszystkie postacie | 258,13 | 292,37 | 264,01 | -1 329,88 | 16,19 | 14,55 | 19,81 | 78,68 | 28,20 | 25,33 | 34,50 | 137,00 | 21,58 | 19,39 | 26,41 | 104,86 | 14,55 | 25,33 | 19,39 | 19,81 | 34,50 | 26,41 |
| Uwzgl. postacie farm. Memabix: tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej | 328,41 | 362,65 | 364,41 | -1 229,48 | 14,49 | 13,02 | 17,66 | 69,66 | 25,24 | 22,66 | 30,75 | 121,30 | nd | nd | nd | nd | 13,02 | 22,66 | nd | 17,66 | 30,75 | nd |
| Uwzgl. postacie farm. Memabix: tylko roztwór | -62,04 | -27,80 | -193,37 | -1 787,26 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 48,32 | 43,12 | 59,90 | 240,23 | nd | nd | 43,12 | nd | nd | 59,90 |

Zmianę wnioskowania opartego na różnicy w kosztach całkowitych dla porównania z donepezylem oraz rywastygminą zaobserwowano, przy uwzględnieniu wyłącznie tabletek, w przypadku:

- przyjęcia dawki memantyny równej 10 mg na dobę – stosowanie memantyny okazała się tańsze od donepezylu z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.
- wpisania memantyny do istniejącej grupy limitowej 186.0 – stosowanie wnioskowanej technologii okazało się tańsze z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do obydwu komparatorów,
- uwzględnienia preparatu Memabix wyłącznie w postaci roztworu – stosowanie memantyny okazało się tańsze od donepezylu i rywastygminy z perspektywy NFZ oraz donepezylu z perspektywy wspólnej.

Zmianę wnioskowania opartego na różnicy w kosztach całkowitych dla porównania z donepezylem oraz rywastygminą zaobserwowano, przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji memantyny, w większości analizowanych scenariuszy wrażliwości z perspektywy NFZ – memantyna okazywał się droższa od komparatorów. Natomiast z perspektywy wspólnej zmiana wnioskowania nastąpiła jedynie w 2 scenariuszach.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wynosi 80,9% (dla wszystkich prezentacji 82,6%) z perspektywy płatnika publicznego oraz 71,3% (dla wszystkich prezentacji 74,6%) z perspektywy wspólnej.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (wiąże się z wyższą liczbą QALY) od stosowania placebo w analizowanym wskazaniu wyniosło 97,1% (dla wszystkich prezentacji 96,9%).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, że w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie Memabixu (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Alzheimera w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem 0,014 QALY przy dodatkowym koszcie wynoszącym: 504,45 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 727,92 PLN z perspektywy wspólnej (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 8,74 PLN i 523,78 PLN).

ICUR dla wnioskowanej technologii w miejsce placebo wyniósł: 36 032 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 51 994 PLN z perspektywy wspólnej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu proponowanych zasad refundacji wnioskowanej technologii (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 624 PLN/QALY i 37 413 PLN/QALY).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą, że w horyzoncie 12 miesięcy zastosowanie Memabixu (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu umiarkowanej postaci choroby Alzheimera w miejsce donepezylu oraz rywastygminy wiąże się z inkrementalnym kosztem wynoszącym odpowiednio (ujemne wartości oznaczają oszczędności): 328,41 PLN oraz 362,65 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: -90,16 PLN i -55,92 PLN) z perspektywy płatnika publicznego i 364,41 PLN oraz -1 229,48 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 192,05 PLN i -1 401,84 PLN) z perspektywy wspólnej.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 2 pkt 4, przy której koszt uzyskania 1 QALY = 111 381 PLN) w wariantach podstawowym wyniosła dla opakowania:

- 10 mg 28 tabl. – 71,1075 zł z perspektywy NFZ i 48,6214 zł z perspektywy wspólnej oraz odpowiednio 191,4333 zł i 58,2006 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.
- 10 mg 56 tabl. - 123,8167 zł z perspektywy NFZ i 84,6626 zł z perspektywy wspólnej oraz odpowiednio 333,3354 zł i 101,3425 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3, przy której współczynnik CER dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CER dla komparatora) w wariantach podstawowym wyniosła dla opakowania:

- 10 mg 28 tabl., z perspektywy NFZ i wspólnej, odpowiednio: 13,0162 zł i 17,6584 zł (35,76 zł i 22,03 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji)
- 10 mg 56 tabl., z perspektywy NFZ i wspólnej, odpowiednio: 22,6646 zł i 30,7479 zł (62,26 zł i 38,36 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix (memantyna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Populacja i wielkość sprzedaży

W ramach analizy wpływu na budżet wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oszacowano na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych dotyczących wskaźników chorobowości dla choroby Alzheimera w stadium umiarkowanym lub ciężkim oraz informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią ekspertów, do których wnioskodawca wystąpił z prośbą o opinie, memantyna, jako jedyny lek zarejestrowany nie tylko w leczeniu umiarkowanej, ale również ciężkiej postaci choroby Alzheimera, ma duży udział w aktualnym rynku leków stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, pomimo braku refundacji (eksperti kliniczni uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym wskazują na aktualne wykorzystanie memantyny wśród 24% pacjentów z umiarkowaną postacią i 50% pacjentów z ciężką postacią choroby Alzheimera). W związku z powyższym decyzja refundacyjna wśród tych pacjentów będzie związana przede wszystkim z ograniczeniem wydatków pacjentów aktualnie stosujących memantynę (poprzedzoną ewentualną zamianą preparatu nierefundowanego na produkt refundowany). Niemniej jednak w opracowaniu wnioskodawcy uwzględniono również wzrost wykorzystania memantyny wśród pacjentów z analizowanej populacji w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Memabix oraz wynikający z objęcia refundacją wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii kosztem opcjonalnych technologii, w tym innych nierefundowanych preparatów memantyny.

Po weryfikacji, Agencja nie zgłasza uwag do sposobu wyliczenia liczebności populacji docelowej.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie trzech lat - od 1 stycznia 2015 roku do końca 2017 roku.

Kluczowe założenia

Scenariusz istniejący zakłada brak współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Scenariusz nowy zakłada umieszczenie wnioskowanej technologii w części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w ramach nowej, osobnej grupy limitowej i ustalenie 30% odpłatności świadczeniobiorcy, zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o refundacji.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny, scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przy ocenie kosztów, efektów zdrowotnych i wielkości populacji wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych – szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 52. Finansowanie uwzględnionych substancji czynnych.

| Substancja czynna/preparat | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| | Postać umiarkowana | Postać ciężka | Postać umiarkowana | Postać ciężka |
| Memantyna / Memabix® | Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny | | Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków z odpłatnością 30%. | |
| Donepezyl | Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków | Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny* | Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków | Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny* |
| Rywastygmina | Współfinansowanie w ramach wykazu | Brak współfinansowania; świadczeniobiorca | Współfinansowanie w ramach wykazu | Brak współfinansowania; świadczeniobiorca |

| Substancja czynna/preparat | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| | Postać umiarkowana refundowanych leków | Postać ciężka pokrywa 100% ceny* | Postać umiarkowana refundowanych leków | Postać ciężka pokrywa 100% ceny* |
| Memantyna / Inne produkty | Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny | | Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny ** | |

* w ramach analizy wrażliwości założono finansowanie ze środków publicznych stosowania donepezylu i rywastygminy wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu – zgodnie z opinią ekspertów klinicznych część pacjentów z ciężką postacią choroby może nadal kontynuować stosowanie refundowanych inhibitorów acetylocholinesterazy, szczególnie zaraz po osiągnięciu przez nich stanu ocenianego na MMSE <10;

** założono docelowe przejęcie całego rynku nierefundowanych preparatów memantyny przez produkt Memabix - założono, że w horyzoncie analizy tylko produkt Memabix będzie refundowany ze środków publicznych (brak informacji i brak możliwości przewidzenia starań o refundację innych podmiotów odpowiedzialnych za preparaty memantyny).

Autorzy analiz wnioskodawcy, zgodnie z opinią ekspertów, założyli, iż współfinansowany ze środków publicznych produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej przejmie część rynku donepezylu oraz rywastygminy w postaci tabletek/kapsułek, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, roztworu (dotyczy tylko rywastygminy). Eksperti wskazali również, że wśród większości „przejmowanych” pacjentów z analizowanej populacji refundowana memantyna będzie dodawana do terapii donepezylem lub rywastygminą

Autorzy analiz wnioskodawcy za ankietowanymi ekspertami wskazywali, że zastąpienie monoterapii inhibitorem acetylocholinesterazy przez monoterapię memantyną będzie przebiegało praktycznie niezależnie od postaci farmaceutycznej „przejmowanej” substancji czynnej, za wyjątkiem segmentu sprzedaży leków rywastygminy w postaci systemów transdermalnych. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w analizie wnioskodawcy uwzględniono również systemy transdermalne rywastygminy, które zgodnie z opinią ankietowanych przez wnioskodawców ekspertów, nie będą zastępowane przez refundowany produkt Memabix, ale memantyna może być dołączana do terapii z ich wykorzystaniem.

Założono, że limit refundacji w nowej, osobnej grupie limitowej będzie wyznaczany przez lek o najwyższym koszcie jednostkowym memantyny (cena detaliczna równa limitowi finansowania w przypadku wszystkich leków w grupie), co jest konserwatywnym podejściem do analizowanego problemu generującym wyższe koszty dla płatnika publicznego.

Tabela 53. Podsumowanie najważniejszych parametrów wykorzystanych w BIA wnioskodawcy.

| Nazwa parametru | Wartość | 95% LCI / min | 95% UCI / maks. | Opis / źródła danych | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera - średnioroczna wiekość populacji w 1. roku analizy | 92 587 | 51 265 | 136 878 | Na podstawie: Kiejna 2011, Rozpowszechnienie 2006, określono liczbę osób z chorobą Alzheimera - przyjęto wartość średnią z odnalezionych wartości; na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono odsetek pacjentów zdiagnozowanych | |
| Odsetek pacjentów z chorobą Alzheimera w stopniu: | umiarkowanym | 31,0% | 25,1% | 41,3% | Na podstawie badania dla warunków USA. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odpowiedzi ekspertów. |
| | ciężkim | 21,0% | 17,0% | 28,0% | |
| | łagodnym | 48,0% | 57,9% | 30,7% | |
| Odsetek pacjentów poddawanych farmakoterapii w warunkach ambulatoryjnych z chorobą Alzheimera w stopniu: | umiarkowanym | ■ | ■ | ■ | Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego; odsetek pacjentów korzystających z leków w warunkach ambulatoryjnych (mających możliwość korzystania z leków dostępnych za pośrednictwem aptek) |
| | ciężkim | ■ | ■ | ■ | |
| Odsetek pacjentów, u których wskazane jest zastosowanie memantyny (udział docelowy refundowanej memantyny) | ■ | ■ | ■ | Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego i wyników badań Dantoine 2006, Dooddy 2012 | |
| Roczny wzrost rozpowszechnienia choroby Alzheimera | 0,0% | 0,0% | 1,3% | Brak danych umożliwiających oszacowanie rocznego wzrostu zachorowalności w Polsce. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono prognozowany wzrost zachorowalności w USA. | |
| Stopień przejęcia nierefundowanych preparatów memantyny przez refundowany produkt Memabix | 100,0% | - | - | Konserwatywnie założono brak finansowania ze środków publicznych innych preparatów memantyny i konsekwentnie przejęcie całego rynku nierefundowanych preparatów przez produkt Memabix | |

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której rozpatrywano newralgiczne założenia analizy wpływu na budżet (każdy zaprezentowany dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego oraz maksymalnego). Opis wariantów analizy wrażliwości został zamieszczony przy opisie wyników BIA.

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego (kategorie kosztu związane z rozważanym problemem decyzyjnym, tj. leczeniem choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu):

- koszt współfinansowania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Memabix (w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych),
- koszt współfinansowania alternatywnych opcji terapeutycznych (donepezyl, rywastygmina),
- koszt świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych związanych z opieką nad pacjentami z analizowanej populacji.

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

Ograniczenia według wnioskodawcy

W ramach analizy część parametrów określono w ramach modelowania opisanego w analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Do dodatkowych ograniczeń analizy wpływu na budżet należy zaliczyć:

- brak w pełni wiarygodnych informacji na temat rozpowszechnienia analizowanego problemu zdrowotnego w warunkach polskich (dostępne wyłącznie badania skriningowe),
- brak opublikowanych danych na temat odsetka zdiagnozowanych pacjentów wśród pacjentów z chorobą Alzheimera w Polsce (m.in. brak rejestru analizowanych pacjentów w Polsce),
- brak polskich danych dotyczących odsetka pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu,
- brak danych umożliwiających określenie kształtu rynku w umiarkowanej oraz ciężkiej postaci choroby Alzheimera; dostępne dane refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczą stosowania donepezylu oraz rywastygminy w postaci łagodnej oraz umiarkowanej choroby Alzheimera oraz we wskazaniach innych niż choroba Alzheimera.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Brak uwag |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | Brak uwag |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK | Z aktualnego wykazu leków refundowanych usunięto ki ka produktów leczniczych zawierających rywastygminę, jednakże nie ma to większego wpływu na wyniki analizy. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Nie ma informacji czy inne leki zawierające memantynę będą ubiegać się o refundację. Na chwile obecną założenia dotyczące analizowanego rynku należy uznać za prawidłowe. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | W AKL oraz AE rozpatrywano placebo. W BIA nie ma potrzeby rozpatrywać placebo, gdyż pacjenci obecnie są leczeni memantyną, która nie jest refundowana. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | Brak uwag |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Brak uwag |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | Autorzy BIA wnioskodawcy informują, iż „na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że wnioskowana technologia nie spełnia kryteriów włączenia do wspólnej grupy limitowej przedstawionych w art. 15 ust. 2 i ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji (różne wskazania, w których porównywane opcje będą refundowane; brak możliwości wiarygodnego wykazania podobnej skuteczności |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | klinicznej). W przypadku wnioskowanej technologii nie zachodzą również okoliczności o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i pkt 3 ustawy o refundacji: za potencjalnie odmienny efekt odpowiada nie tyle odmienna droga podawania czy postać farmaceutyczna leku, ale odmienny mechanizm działania (art. 15 ust. 3 pkt 1), wnioskowana technologia obejmuje stosowanie leku nie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i na tej podstawie trudno wnioskować o wpływie składników na efekt kliniczny (art. 15 ust. 3 pkt 3)." |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | Brak uwag |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia? | TAK | Uzasadniono brak przeprowadzenia prognozy, patrz rozdział 3.6. BIA wnioskodawcy. |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK | Brak uwag |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | Brak uwag |

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel. W ocenie Agencji analiza została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Opis założeń i wyników analizy jest bardzo dokładny i ułatwia weryfikację.

Na uwagę jedynie zasługuje fakt, iż wnioskodawca w BIA wskazał, że w pierwszym roku refundacji leczonych produktem Memabix będzie 6233 pacjentów co przy przyjęciu zakładanego dawkowania odpowiada, wyliczonej w modelu wnioskodawcy, ilości mg substancji czynnej (suma komórek G64 i J64 w zakładce „wyniki BIA” modelu). Natomiast we wnioskach refundacyjnych w komórkach „Określenie rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją” wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia łącznie o 1 455 647 mg mniej substancji czynnej. Oznacza to, iż wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia o 3,2% mniej substancji niż potrzebna do leczenia zakładanej liczby pacjentów. Dużo większa różnica występuje w drugim roku refundacji, gdyż wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia o 41,3% mniej mg substancji niż potrzebna do leczenia zakładanej liczby pacjentów.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku zakładanej wielkości dostaw wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix oraz w przypadku pozytywnej dla nich decyzji refundacyjnej, Memabix w postaci roztworu może nie dopełnić do 15% rynku, a co za tym idzie może nie być podstawą limitu.

Autorzy analizy BIA wnioskodawcy przeprowadzili walidację uzyskanej wielkości populacji. Do tego celu wykorzystano dane refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia z 2012 roku oraz z 2013 roku oraz informacje dotyczące sprzedaży preparatów memantyny w okresie od listopada 2011 roku do października 2013 roku uzyskane przez wnioskodawcę od IMS Health Poland. W ocenie Agencji takie postępowanie należy uznać za prawidłowe.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej. W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).

| Populacja | | Rok 1. | Rok 2. | Rok 3. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Wszyscy pacjenci, u których memantyna może być zastosowana rocznie (wszystkie zarejestrowane wskazania) - pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu | | 48 145 (21 580-94 902) | 48 145 (21 580-94 902) | 48 145 (21 580-94 902) |
| Populacja docelowa wskazana we wniosku - pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (brak zawężenia populacji w odniesieniu do zarejestrowanych wskazań) | | 48 145 (21 580-94 902) | 48 145 (21 580-94 902) | 48 145 (21 580-94 902) |
| Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu poddawanych farmakoterapii w warunkach ambulatoryjnych (stosujący leki z obrotu aptecznego) | | 40 183 (19 422-85 412) | 40 183 (19 422-85 412) | 40 183 (19 422-85 412) |
| Liczba pacjentów, u których memantyna jest obecnie stosowana i będzie stosowana przy negatywnej decyzji Ministra Zdrowia | Produkt Memabix* | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) |
| | Inne produkty memantyny | 13 562 (6 701-29 467) | 13 562 (6 701-29 467) | 13 562 (6 701-29 467) |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Liczba pacjentów, u których preparat Memabix będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją | Produkt Memabix | 6 233 (1 745-13 430) | 12 466 (3 490-26 861) | 19 221 (7 043-41 267) |
| | Inne produkty memantyny | 9 041 (4 467-19 645) | 4 521 (2 234-9 822) | 0 (0-0) |

* na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego i przy uwzględnieniu dostępnych danych sprzedażowych uzyskanych od IMS Health Poland

Według opinii ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinie, liczba pacjentów, u których preparat Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, w przypadku objęcia refundacją będzie stosowany waha się od 3 do 30 tys. chorych.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący.

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 39 502 907 PLN | 39 502 907 PLN | 39 502 907 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | 4 505 803 PLN | 4 505 803 PLN | 4 505 803 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | 3 505 894 PLN | 3 505 894 PLN | 3 505 894 PLN |
| Całkowite nakłady finansowe | 47 514 603 PLN | 47 514 603 PLN | 47 514 603 PLN |
| Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 12 130 899 PLN | 12 130 899 PLN | 12 130 899 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 19 637 331 PLN | 19 637 331 PLN | 19 637 331 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | 6 667 512 PLN | 6 667 512 PLN | 6 667 512 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | 30 904 909 PLN | 30 904 909 PLN | 30 904 909 PLN |
| Całkowite nakłady finansowe | 69 340 651 PLN | 69 340 651 PLN | 69 340 651 PLN |

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy.

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 4 298 387 PLN | 8 596 775 PLN | 13 255 414 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 39 502 907 PLN | 39 502 907 PLN | 39 502 907 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | 4 501 688 PLN | 4 497 573 PLN | 4 492 203 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | 3 500 239 PLN | 3 494 584 PLN | 3 487 204 PLN |
| Całkowite nakłady finansowe | 51 803 221 PLN | 56 091 839 PLN | 60 737 728 PLN |
| Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 1 842 166 PLN | 3 684 332 PLN | 5 680 892 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 12 130 899 PLN | 12 130 899 PLN | 12 130 899 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 13 091 554 PLN | 6 545 777 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | 6 664 555 PLN | 6 661 598 PLN | 6 657 740 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | 30 885 569 PLN | 30 866 230 PLN | 30 840 991 PLN |
| Całkowite nakłady finansowe | 64 614 744 PLN | 59 888 837 PLN | 55 310 521 PLN |

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy.

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 4 298 387 PLN | 8 596 775 PLN | 13 255 414 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | -4 115 PLN | -8 230 PLN | -13 600 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | -5 655 PLN | -11 309 PLN | -18 689 PLN |

| Całkowite nakłady finansowe | 4 288 618 PLN | 8 577 236 PLN | 13 223 125 PLN |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 1 842 166 PLN | 3 684 332 PLN | 5 680 892 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | -6 545 777 PLN | -13 091 554 PLN | -19 637 331 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | -2 957 PLN | -5 913 PLN | -9 772 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | -19 339 PLN | -38 679 PLN | -63 918 PLN |
| Całkowite nakłady finansowe | -4 725 907 PLN | -9 451 814 PLN | -14 030 129 PLN |

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach Wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 4 298 387 PLN oraz 1 842 166 PLN w roku 1., 8 596 775 PLN oraz 3 684 332 PLN w roku 2., 13 255 414 PLN oraz 5 680 892 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 4 288 618 PLN w roku 1., 8 577 236 PLN w roku 2 oraz 13 223 125 PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -4 725 907 PLN w roku 1., -9 451 814 PLN w roku 2 oraz -14 030 129 PLN w roku 3.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne.

| | Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| WARIANT MINIMALNY | Perspektywa NFZ | | | |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 1 203 518 PLN | 2 407 037 PLN | 4 857 060 PLN |
| | Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - donepezyl | 1 174 PLN | 2 347 PLN | -823 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - rywastygmina | 1 613 PLN | 3 226 PLN | -1 130 PLN |
| | Całkowite nakłady finansowe | 1 206 305 PLN | 2 412 610 PLN | 4 855 107 PLN |
| | Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 515 794 PLN | 1 031 587 PLN | 2 081 597 PLN |
| | Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | -3 234 172 PLN | -6 468 344 PLN | -9 702 516 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - donepezyl | 843 PLN | 1 687 PLN | -591 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - rywastygmina | 5 516 PLN | 11 033 PLN | -3 866 PLN |
| | Całkowite nakłady finansowe | -2 712 019 PLN | -5 424 038 PLN | -7 625 376 PLN |
| WARIANT MAKSYMALNY | Perspektywa NFZ | | | |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 9 262 198 PLN | 18 524 396 PLN | 28 459 109 PLN |
| | Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - donepezyl | -8 671 PLN | -17 342 PLN | -28 356 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - rywastygmina | -11 916 PLN | -23 832 PLN | -38 968 PLN |
| | Całkowite nakłady finansowe | 9 241 612 PLN | 18 483 223 PLN | 28 391 785 PLN |
| | Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej | 3 969 514 PLN | 7 939 027 PLN | 12 196 761 PLN |
| | Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | -14 222 853 PLN | -28 445 707 PLN | -42 668 560 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - donepezyl | -6 230 PLN | -12 461 PLN | -20 375 PLN |
| | Koszt farmakoterapii - rywastygmina | -40 752 PLN | -81 505 PLN | -133 271 PLN |
| | Całkowite nakłady finansowe | -10 300 323 PLN | -20 600 645 PLN | -30 625 445 PLN |

W ramach scenariusza minimalnego wielkości populacji ustalono, że wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców przeznaczone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach

wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 1 203 518 PLN oraz 515 794 PLN w roku 1., 2 407 037 PLN oraz 1 031 587 PLN w roku 2. oraz 4 857 060 PLN oraz 2 081 597 PLN w roku 3. refundacji.

Wyniki rozpatrujące scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 1 206 305 PLN w roku 1., 2 412 610 PLN w roku 2 oraz 4 855 107 PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -2 712 019 PLN w roku 1., -5 424 038 PLN w roku 2 oraz -7 625 376 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

W ramach scenariusza maksymalnego wielkości populacji ustalono, że wydatki płatnika publicznego oraz świadczenioborców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 9 262 198 PLN oraz 3 969 514 PLN w roku 1., 18 524 396 PLN oraz 7 939 027 PLN w roku 2., 28 459 109 PLN oraz 12 196 761 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 9 241 612 PLN w roku 1., 18 483 223 PLN w roku 2 oraz 28 391 785 PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -10 300 323 PLN w roku 1., -20 600 645 PLN w roku 2 oraz -30 625 445 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Dodatkowo przedstawiono wariant BIA, w którym założono jednoczesne wejście na wykaz leków refundowanych wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix, tj. 2 prezentacji w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oraz 1 prezentacji w postaci roztworu doustnego. W omawianym wariantcie podstawę limitu w nowej grupie limitowej stanowić będzie Memabix w postaci roztworu.

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant zakładający objęcie refundacją wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix.

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix | 1 689 545 PLN | 3 379 091 PLN | 5 210 239 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | -4 115 PLN | -8 230 PLN | -13 600 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | -5 655 PLN | -11 309 PLN | -18 689 PLN |
| Całkowite nakłady finansowe | 1 679 776 PLN | 3 359 552 PLN | 5 177 950 PLN |
| Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix | 3 376 692 PLN | 6 753 384 PLN | 10 413 080 PLN |
| Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji | 0 PLN | 0 PLN | 0 PLN |
| Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny | -6 545 777 PLN | -13 091 554 PLN | -19 637 331 PLN |
| Koszt farmakoterapii - donepezyl | -2 957 PLN | -5 913 PLN | -9 772 PLN |
| Koszt farmakoterapii - rywastygmina | -19 339 PLN | -38 679 PLN | -63 918 PLN |
| Całkowite nakłady finansowe | -3 191 381 PLN | -6 382 762 PLN | -9 297 941 PLN |

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczenioborców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 1 689 545 PLN oraz 3 376 692 PLN w roku 1., 3 379 091 PLN oraz 6 753 384 PLN w roku 2., 5 210 239 oraz 10 413 080 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 1 679 776 w roku 1., 3 359 552 PLN w roku 2 oraz 5 177 950 w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -3 191 381 PLN w roku 1., -6 382 762 PLN w roku 2 oraz -9 297 941 PLN w roku 3.

Dodatkowo postanowiono przedstawić wariant, w którym współfinansowanie wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix, odbywać się będzie w ramach wspólnej grupy limitowej 186.0.

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości: wariant, w którym Memabix będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 (koszty/oszczędności[-]).

| Całkowite nakłady finansowe [PLN] | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy) | 1 679 775,94 | 3 359 551,88 | 5 177 949,59 |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| w ramach grupy limitowej 186.0 (wariant 2.) | 1 682 393,99 | 3 364 787,99 | 5 186 023,18 |
| Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego | 0,16% | 0,16% | 0,16% |
| Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy) | -3 191 380,82 | -6 382 761,65 | -9 297 941,05 |
| w ramach grupy limitowej 186.0 (wariant 2.) | -3 200 070,00 | -6 400 139,99 | -9 324 736,82 |
| Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego | 0,27% | 0,27% | 0,29% |

W przypadku refundacji produktu leczniczego Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 całkowite nakłady finansowe z perspektywy NFZ zwiększą się o 1,7 mln PLN, 3,4 mln PLN oraz 5,2 mln PLN w kolejnych latach refundacji (spadek o ok. 0,16% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy). Z perspektywy pacjenta nastąpi spadek wysokości nakładów finansowych o 3,2 mln PLN, 6,4 mln PLN oraz 9,3 mln PLN w kolejnych latach refundacji (zwiększenie oszczędności o ok. 0,28% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy).

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości: koszty/oszczędności[-].

| Scenariusz analizy | Punkt końcowy | Scenariusz | Prognoza | Perspektywa płatnika publicznego | | | Perspektywa świadczeniobiorców | | | |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | |
| AW1. Wyniki analizy podstawowej z zakresem | Całkowite nakłady finansowe | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 47 514 603 | 47 514 603 | 47 514 603 | 69 340 651 | 69 340 651 | 69 340 651 | |
| | | | Scenariusz nowy | 51 803 221 | 56 091 839 | 60 737 728 | 64 614 744 | 59 888 837 | 55 310 521 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 4 288 618 | 8 577 236 | 13 223 125 | -4 725 907 | -9 451 814 | -14 030 129 | |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 22 787 186 | 22 787 186 | 22 787 186 | 33 745 516 | 33 745 516 | 33 745 516 | |
| | | | Scenariusz nowy | 23 993 492 | 25 199 797 | 27 642 293 | 31 033 497 | 28 321 478 | 26 120 139 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 206 305 | 2 412 610 | 4 855 107 | -2 712 019 | -5 424 038 | -7 625 376 | |
| | | Maksymalny | Scenariusz istniejący | 100 210 749 | 100 210 749 | 100 210 749 | 148 401 972 | 148 401 972 | 148 401 972 | |
| | | | Scenariusz nowy | 109 452 361 | 118 693 973 | 128 602 535 | 138 101 649 | 127 801 327 | 117 776 526 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 9 241 612 | 18 483 223 | 28 391 785 | -10 300 323 | -20 600 645 | -30 625 445 | |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix® | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | Scenariusz nowy | 4 298 387 | 8 596 775 | 13 255 414 | 1 842 166 | 3 684 332 | 5 680 892 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 4 298 387 | 8 596 775 | 13 255 414 | 1 842 166 | 3 684 332 | 5 680 892 | |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | Scenariusz nowy | 1 203 518 | 2 407 037 | 4 857 060 | 515 794 | 1 031 587 | 2 081 597 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 203 518 | 2 407 037 | 4 857 060 | 515 794 | 1 031 587 | 2 081 597 | |
| | | Maksymalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | Scenariusz nowy | 9 262 198 | 18 524 396 | 28 459 109 | 3 969 514 | 7 939 027 | 12 196 761 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 9 262 198 | 18 524 396 | 28 459 109 | 3 969 514 | 7 939 027 | 12 196 761 | |
| | AW2. Założono przejście całego rynku leków stosowanych w postaci ciężkiej przez monoterapię memantyną | Całkowite nakłady finansowe | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 47 514 603 | 47 514 603 | 47 514 603 | 69 340 651 | 69 340 651 | 69 340 651 |
| | | | | Scenariusz nowy | 53 535 201 | 59 555 798 | 65 933 666 | 61 392 285 | 53 443 920 | 43 125 233 |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 6 020 597 | 12 041 194 | 18 419 062 | -7 948 365 | -15 896 731 | -26 215 418 |
| | | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 22 787 186 | 22 787 186 | 22 787 186 | 33 745 516 | 33 745 516 | 33 745 516 |
| | | | | Scenariusz nowy | 24 895 029 | 27 002 872 | 30 346 907 | 29 356 128 | 24 966 740 | 19 777 397 |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 2 107 843 | 4 215 686 | 7 559 720 | -4 389 388 | -8 778 775 | -13 968 119 |
| Maksymalny | | | Scenariusz istniejący | 100 210 749 | 100 210 749 | 100 210 749 | 148 401 972 | 148 401 972 | 148 401 972 | |
| | | | Scenariusz nowy | 113 417 036 | 126 623 322 | 140 496 559 | 130 725 117 | 113 048 263 | 89 883 175 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 13 206 286 | 26 412 573 | 40 285 809 | -17 676 854 | -35 353 708 | -58 518 797 | |
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix® | | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | Scenariusz nowy | 6 030 367 | 12 060 733 | 18 451 351 | 2 584 443 | 5 168 886 | 7 907 722 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 6 030 367 | 12 060 733 | 18 451 351 | 2 584 443 | 5 168 886 | 7 907 722 | |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | Scenariusz nowy | 2 105 056 | 4 210 112 | 7 561 673 | 902 167 | 1 804 334 | 3 240 717 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 2 105 056 | 4 210 112 | 7 561 673 | 902 167 | 1 804 334 | 3 240 717 | |
| | | Maksymalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | Scenariusz nowy | 13 226 873 | 26 453 746 | 40 353 133 | 5 668 660 | 11 337 320 | 17 294 200 | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 13 226 873 | 26 453 746 | 40 353 133 | 5 668 660 | 11 337 320 | 17 294 200 | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| AW3. Uwzględniono wzrost rozpowszechnienia choroby Alzheimera w Polsce na poziomie określonym dla warunków amerykańskich | Całkowite nakłady finansowe | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 47 514 603 | 48 110 865 | 48 714 609 | 69 340 651 | 70 210 808 | 71 091 885 |
| | | | Scenariusz nowy | 51 803 221 | 56 795 737 | 62 271 691 | 64 614 744 | 60 640 383 | 56 707 417 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 4 288 618 | 8 684 872 | 13 557 082 | -4 725 907 | -9 570 425 | -14 384 468 |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 22 787 186 | 23 073 143 | 23 362 689 | 33 745 516 | 34 168 989 | 34 597 776 |
| | | | Scenariusz nowy | 23 993 492 | 25 516 029 | 28 340 414 | 31 033 497 | 28 676 885 | 26 779 817 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 206 305 | 2 442 886 | 4 977 725 | -2 712 019 | -5 492 104 | -7 817 959 |
| | | Maksymalny | Scenariusz istniejący | 100 210 749 | 101 468 296 | 102 741 624 | 148 401 972 | 150 264 271 | 152 149 940 |
| | | | Scenariusz nowy | 109 452 361 | 120 183 466 | 131 850 458 | 138 101 649 | 129 405 108 | 120 751 033 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 9 241 612 | 18 715 170 | 29 108 835 | -10 300 323 | -20 859 163 | -31 398 907 |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix® | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | Scenariusz nowy | 4 298 387 | 8 704 656 | 13 590 186 | 1 842 166 | 3 730 567 | 5 824 366 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 4 298 387 | 8 704 656 | 13 590 186 | 1 842 166 | 3 730 567 | 5 824 366 |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | Scenariusz nowy | 1 203 518 | 2 437 243 | 4 979 727 | 515 794 | 1 044 533 | 2 134 169 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 203 518 | 2 437 243 | 4 979 727 | 515 794 | 1 044 533 | 2 134 169 |
| Maksymalny | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | Scenariusz nowy | 9 262 198 | 18 756 859 | 29 177 859 | 3 969 514 | 8 038 654 | 12 504 797 | |
| | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 9 262 198 | 18 756 859 | 29 177 859 | 3 969 514 | 8 038 654 | 12 504 797 | |
| AW4. Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera w Polsce - na podstawie opinii ekspertów | Całkowite nakłady finansowe | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 68 425 191 | 68 425 191 | 68 425 191 | 99 856 611 | 99 856 611 | 99 856 611 |
| | | | Scenariusz nowy | 74 601 177 | 80 777 162 | 87 467 649 | 93 050 891 | 86 245 171 | 79 651 996 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 6 175 985 | 12 351 971 | 19 042 458 | -6 805 720 | -13 611 440 | -20 204 615 |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 44 449 822 | 44 449 822 | 44 449 822 | 65 825 685 | 65 825 685 | 65 825 685 |
| | | | Scenariusz nowy | 46 802 901 | 49 155 979 | 53 920 436 | 60 535 486 | 55 245 287 | 50 951 246 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 2 353 079 | 4 706 157 | 9 470 614 | -5 290 199 | -10 580 398 | -14 874 439 |
| | | Maksymalny | Scenariusz istniejący | 131 780 649 | 131 780 649 | 131 780 649 | 195 153 795 | 195 153 795 | 195 153 795 |
| | | | Scenariusz nowy | 143 933 692 | 156 086 735 | 169 116 842 | 181 608 510 | 168 063 225 | 154 880 261 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 12 153 043 | 24 306 087 | 37 336 193 | -13 545 285 | -27 090 570 | -40 273 534 |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix® | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | Scenariusz nowy | 6 190 054 | 12 380 109 | 19 088 957 | 2 652 880 | 5 305 761 | 8 180 982 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 6 190 054 | 12 380 109 | 19 088 957 | 2 652 880 | 5 305 761 | 8 180 982 |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | Scenariusz nowy | 2 347 643 | 4 695 286 | 9 474 423 | 1 006 133 | 2 012 265 | 4 060 467 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 2 347 643 | 4 695 286 | 9 474 423 | 1 006 133 | 2 012 265 | 4 060 467 |
| Maksymalny | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | Scenariusz nowy | 12 180 115 | 24 360 231 | 37 424 726 | 5 220 049 | 10 440 099 | 16 039 168 | |
| | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 12 180 115 | 24 360 231 | 37 424 726 | 5 220 049 | 10 440 099 | 16 039 168 | |
| AW5. Odsetek pacjentów z postacią umiarkowaną lub ciężką - na podstawie | Całkowite nakłady finansowe | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 56 880 071 | 56 880 071 | 56 880 071 | 77 694 522 | 77 694 522 | 77 694 522 |
| | | | Scenariusz nowy | 61 899 839 | 66 919 607 | 72 162 217 | 73 009 862 | 68 325 202 | 63 732 599 |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 5 019 768 | 10 039 537 | 15 282 146 | -4 684 660 | -9 369 321 | -13 961 924 |
| | | Minimalny | Scenariusz istniejący | 27 432 452 | 27 432 452 | 27 432 452 | 35 864 357 | 35 864 357 | 35 864 357 |
| | | | Scenariusz nowy | 27 432 452 | 27 432 452 | 27 432 452 | 35 864 357 | 35 864 357 | 35 864 357 |

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| opinii ekspertów | | | Scenariusz nowy | 29 127 247 | 30 822 041 | 32 902 927 | 33 613 403 | 31 362 449 | 29 270 993 | | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 694 795 | 3 389 589 | 5 470 476 | -2 250 954 | -4 501 908 | -6 593 364 | | |
| | | Maksymalny | | Scenariusz istniejący | 96 403 771 | 96 403 771 | 96 403 771 | 135 964 546 | 135 964 546 | 135 964 546 | |
| | | | | Scenariusz nowy | 105 135 654 | 113 867 537 | 123 009 648 | 127 295 142 | 118 625 738 | 110 125 803 | |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix® | Najbardziej prawdopodobny | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 8 731 883 | 17 463 766 | 26 605 877 | -8 669 404 | -17 338 807 | -25 838 743 | |
| | | | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | | Scenariusz nowy | 5 034 593 | 10 069 187 | 15 328 481 | 2 157 683 | 4 315 366 | 6 569 349 | |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 5 034 593 | 10 069 187 | 15 328 481 | 2 157 683 | 4 315 366 | 6 569 349 | |
| | | | Minimalny | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | Scenariusz nowy | 1 697 121 | 3 394 242 | 5 480 675 | 727 338 | 1 454 675 | 2 348 861 |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 697 121 | 3 394 242 | 5 480 675 | 727 338 | 1 454 675 | 2 348 861 | |
| | | | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | Maksymalny | | Scenariusz nowy | 8 755 588 | 17 511 177 | 26 680 415 | 3 752 395 | 7 504 790 | 11 434 464 | |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 8 755 588 | 17 511 177 | 26 680 415 | 3 752 395 | 7 504 790 | 11 434 464 | |
| | | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | | Scenariusz nowy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| AW6. Uwzględniono współfinansowanie inhibitorów również w ciężkiej postaci choroby Alzheimera | | Całkowite nakłady finansowe | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 51 153 850 | 51 153 850 | 51 153 850 | 65 701 404 | 65 701 404 | 65 701 404 | |
| | | | | Scenariusz nowy | 55 442 468 | 59 731 086 | 64 376 975 | 60 975 497 | 56 249 590 | 51 671 275 | |
| | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | | | 4 288 618 | 8 577 236 | 13 223 125 | -4 725 907 | -9 451 814 | -14 030 129 | | |
| | Minimalny | | | Scenariusz istniejący | 24 681 504 | 24 681 504 | 24 681 504 | 31 851 198 | 31 851 198 | 31 851 198 | |
| | | | | Scenariusz nowy | 25 887 809 | 27 094 114 | 29 536 611 | 29 139 179 | 26 427 161 | 24 225 822 | |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 206 305 | 2 412 610 | 4 855 107 | -2 712 019 | -5 424 038 | -7 625 376 | |
| | Maksymalny | | Scenariusz istniejący | 108 541 351 | 108 541 351 | 108 541 351 | 140 071 370 | 140 071 370 | 140 071 370 | | |
| | | | Scenariusz nowy | 117 782 962 | 127 024 574 | 136 933 136 | 129 771 048 | 119 470 725 | 109 445 925 | | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 9 241 612 | 18 483 223 | 28 391 785 | -10 300 323 | -20 600 645 | -30 625 445 | | |
| | Koszt farmakoterapii - produkt Memabix | | Najbardziej prawdopodobny | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | Scenariusz nowy | 4 298 387 | 8 596 775 | 13 255 414 | 1 842 166 | 3 684 332 | 5 680 892 |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 4 298 387 | 8 596 775 | 13 255 414 | 1 842 166 | 3 684 332 | 5 680 892 | |
| | | Minimalny | | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | | Scenariusz nowy | 1 203 518 | 2 407 037 | 4 857 060 | 515 794 | 1 031 587 | 2 081 597 | |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 203 518 | 2 407 037 | 4 857 060 | 515 794 | 1 031 587 | 2 081 597 | |
| | | Maksymalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | | Scenariusz nowy | 9 262 198 | 18 524 396 | 28 459 109 | 3 969 514 | 7 939 027 | 12 196 761 | | |
| | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 9 262 198 | 18 524 396 | 28 459 109 | 3 969 514 | 7 939 027 | 12 196 761 | | |
| | | AW7. Uwzględniono wszystkie wnioskowane prezentacje ocenianego produktu* | Całkowite nakłady finansowe | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 47 514 603 | 47 514 603 | 47 514 603 | 69 340 651 | 69 340 651 | 69 340 651 |
| | | | | | Scenariusz nowy | 51 365 176 | 55 215 748 | 59 386 878 | 64 427 010 | 59 513 369 | 54 731 586 |
| | | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 3 850 572 | 7 701 144 | 11 872 275 | -4 913 641 | -9 827 282 | -14 609 065 |
| | Minimalny | | | Scenariusz istniejący | 22 787 186 | 22 787 186 | 22 787 186 | 33 745 516 | 33 745 516 | 33 745 516 | |
| | | | | Scenariusz nowy | 23 870 842 | 24 954 497 | 27 147 314 | 30 980 933 | 28 216 350 | 25 908 005 | |
| | | | | <u>Różnica (nowy - istniejący)</u> | 1 083 655 | 2 167 311 | 4 360 127 | -2 764 583 | -5 529 166 | -7 837 510 | |
| Maksymalny | Scenariusz istniejący | | 100 210 749 | 100 210 749 | 100 210 749 | 148 401 972 | 148 401 972 | 148 401 972 | | | |
| | Scenariusz nowy | | 108 508 457 | 116 806 164 | 125 702 287 | 137 697 119 | 126 992 266 | 116 533 563 | | | |

| | | Różnica (nowy - istniejący) | 8 297 707 | 16 595 415 | 25 491 538 | -10 704 853 | -21 409 706 | -31 868 409 |
|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Koszt farmakoterapii - produkt Memabix | Najbardziej prawdopodobny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Scenariusz nowy | 3 860 342 | 7 720 684 | 11 904 564 | 1 654 432 | 3 308 864 | 5 101 956 |
| | | Różnica (nowy - istniejący) | 3 860 342 | 7 720 684 | 11 904 564 | 1 654 432 | 3 308 864 | 5 101 956 |
| | Minimalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Scenariusz nowy | 1 080 869 | 2 161 737 | 4 362 080 | 463 229 | 926 459 | 1 869 463 |
| | | Różnica (nowy - istniejący) | 1 080 869 | 2 161 737 | 4 362 080 | 463 229 | 926 459 | 1 869 463 |
| | Maksymalny | Scenariusz istniejący | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Scenariusz nowy | 8 318 294 | 16 636 588 | 25 558 861 | 3 564 983 | 7 129 966 | 10 953 798 |
| | | Różnica (nowy - istniejący) | 8 318 294 | 16 636 588 | 25 558 861 | 3 564 983 | 7 129 966 | 10 953 798 |

* Różnica w wynkach wariantu analizy wrażliwości AW7 oraz wynikach dodatkowego wariantu, w którym wszystkie prezentacje produktu leczniczego Memabix zostaną objęte refundacją (patrz tabela 61), wynika z przyjęcia różnej podstawy limitu dla nowej grupy limitowej. W AW7 podstawą limitu są tabletki o najwyższym koszcie jednostkowym, natomiast w dodatkowym wariantcie analizy podstawą limitu jest Memabix w postaci roztworu.

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

Wyniki analizy wrażliwości świadczą, że współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach będzie związane z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w maksymalnym zakresie: od 1 083 655 PLN do 13 206 286 PLN w roku 1., od 2 167 311 PLN do 26 412 573 PLN w roku 2. i od 4 360 127 PLN do 40 285 809 PLN w roku 3., oraz z oszczędnościami dla świadczeniobiorców w maksymalnym zakresie: od 2 250 954 PLN do 17 676 854 PLN w roku 1., od 4 501 908 PLN do 35 353 708 PLN w roku 2. i od 6 593 364 PLN do 58 518 797 PLN w roku 3. finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Dodatkowo postanowiono przedstawić wariant, w którym współfinansowanie produktu leczniczego Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, odbywać się będzie w ramach wspólnej grupy limitowej 186.0.

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości: wariant, w którym Memabix w postaci tabletek będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 (koszty/oszczędności[-]).

| Całkowite nakłady finansowe | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy) | 4 288 617,88 | 8 577 235,76 | 13 223 124,77 |
| w ramach grupy limitowej 186.0 (wariant 2.) | 1 683 539,26 | 3 367 078,51 | 5 189 554,95 |
| Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego | -60,74% | -60,74% | -60,75% |
| Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta) | | | |
| w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy) | -4 725 906,94 | -9 451 813,87 | -14 030 129,39 |
| w ramach grupy limitowej 186.0 (wariant 2.) | -2 619 454,53 | -5 238 909,06 | -7 534 228,52 |
| Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego | -44,57% | -44,57% | -46,30% |

W przypadku refundacji produktu leczniczego Memabix w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 całkowite nakłady finansowe z perspektywy NFZ zwiększą się o 1,7 mln PLN, 3,4 mln PLN oraz 5,2 mln PLN w kolejnych latach refundacji (spadek o ok. 61% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy). Z perspektywy pacjenta nastąpi spadek wysokości nakładów finansowych o 2,6 mln PLN, 5,2 mln PLN oraz 7,5 mln PLN w kolejnych latach refundacji (zmniejszenie oszczędności o ok. 45% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 4,30 mln PLN oraz 1,84 mln PLN w roku 1., 8,60 mln PLN oraz 3,68 mln PLN w roku 2., 13,26 mln PLN oraz 5,68 mln PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 4,29 mln PLN w roku 1., 8,58 mln PLN w roku 2 oraz 13,22 mln PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -4,73 mln PLN w roku 1., -9,45 mln PLN w roku 2 oraz -14,03 mln PLN w roku 3.

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

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

Tabela 64. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [opracowanie własne na podstawie AR wnioskodawcy].

| Rozwiązanie | Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Objęcie refundacją odpowiednich syldenafilu w związku z zakończeniem okresu ochrony patentowej produktu Revatio® | 3 852 641 zł |
| Objęcie refundacją leków biopodobnych do cetuximabum (Erbix®), rituximabum (MabThera®), trastuzumabum (Herceptin®), palivizumabum (Synagis®), etanerceptum (Enbrel®) po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu ceny leków biopodobnych zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację cen leków oryginalnych | 311 530 327 zł |
| ŁĄCZNIE | 315 382 968 zł |

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

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania memantyny w chorobie Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu w bazach bibliograficznych, serwisach instytucji i towarzystw naukowych. Agencja przeprowadziła również

wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Memabix ww. wskazaniu na stronach agencji HTA. Ze względu na brak odnalezienia takowych wyszukano rekomendacje refundacyjne dotyczące innych leków, w których substancją czynną jest memantyna, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 65. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EFNS, 2010 | Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimera | Konsensus na podstawie artykułów, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych | Memantyna jest rekomendowana w ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| NICE, 2011 | Donepezil, galantamina, rywastygina oraz memantyna w leczeniu choroby Alzheimera | Konsensus ekspertów | Memantyna jest rekomendowana jako opcja w leczeniu pacjentów z ChA o umiarkowanym nasileniu, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do przyjmowania inhibitorów ChE oraz z ChA o ciężkim nasileniu. |
| BAP, 2010 | Praktyka kliniczna z lekami przeciw demencji: Zmieniony (drugi) konsensus British Association for Psychopharmacology | Konsensus ekspertów | Memantyna zalecana jest w terapii umiarkowanego lub ciężkiego stadium ChA. Większa skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii jest dotychczas niepotwierdzona. |
| SIGN, 2006 | Postępowanie u pacjentów z demencją | Meta analizy, przeglądy systematyczne, opinie ekspertów | Brak jest wystarczających dowodów na rekomendację memantyny w leczeniu chorych na demencję. |
| Socialstyrelsen, 2010 | Wytyczne krajowe do świadczeń opieki zdrowotnej przy demencji | b/d | Leczenie memantyną zalecane jest u pacjentów z ChA o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu. W przypadku choroby od umiarkowanego do ciężkiego nasilenia zaleca się dodanie memantyny do terapii donepezylem. |
| CFP, 2014 | Czwarta kanadyjska konferencja na temat diagnostyki i leczenia demencji | Konsensus ekspertów | Terapia skojarzona memantyny i inhibitora ChE jest racjonalna (ze względu na różne mechanizmy działania) i wydaje się być bezpieczna. Brak jest jednak dowodów na rekomendację za lub przeciw takiemu leczeniu. |
| AHS, 2012 | Leki przeciwko demencji | b/d | Memantyna jest rekomendowana w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Natomiast nie jest zalecana w łagodnym stadium choroby. Terapia skojarzona złożona z memantyny i inhibitora ChE jest racjonalna z punktu widzenia mechanizmu działania, jednak brak jest wystarczających dowodów potwierdzających jej większą skuteczność od monoterapii. |
| TOP, 2009 | Wytyczne diagnozy i leczenia zaburzeń funkcji poznawczych wynikających z demencji | Konsensus ekspertów | Memantyna zalecana jest do stosowania w monoterapii lub terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| APA, 2007 | Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera i innymi typami demencji | Przegląd literatury | Memantyna jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Stosowanie memantyny można też rozważyć u pacjentów o łagodnym nasileniu. |
| AAFP, 2011 | Leczenie choroby Alzheimera | b/d | Leczenie skojarzone złożone z inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny powinno być rozważone u pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| RACGP, 2012 | Dyskusja o roli lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w leczeniu demencji | b/d | W przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia ChA zaleca się podanie memantyny. |
| WSFBP, 2011 | Wytyczne biologicznego postępowania w chorobie Alzheimera i innych typów demencji | Przegląd literatury | Memantyny jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z ChA, ale wskazano, że leczenie farmakologiczne jedynie w umiarkowanym stopniu zmniejsza objawy choroby w porównaniu do placebo. Terapia skojarzona składająca się z inhibitora acetylocholinesterazy oraz memantyny może być korzystna ze względu na synergistycznie działanie leków o różnych mechanizmach działania. |

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Agencja nie odnalazła rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Memabix we wnioskowanym wskazaniu.

Natomiast odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Ebixa, w którym podobnie jak w leku Memabix substancją czynną jest memantyna, z czego jedna była pozytywna (PBAC), jedna pozytywna z ograniczeniem (NICE) (kosztowo-efektywna w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu, a nieefektywna-kosztowo u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu), a trzy negatywne (CADTH, SMC, HAS) (brak lub niewielkie korzyści kliniczne stosowania memantyny).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 66. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu – podsumowanie.

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | | Uwagi |
|------------------------|-----------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Pozytywna | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna | | |
| Rekomendacje kliniczne | Europa | EFNS, 2010 | + | | | | ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| | Wielka Brytania | NICE, 2011 | + | | | | ChA o umiarkowanym nasileniu - pacjenci którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do przyjmowania inhibitorów ChE oraz ChA o ciężkim nasileniu. |
| | | BAP, 2010 | + | | | | ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| | Szkocja | SIGN, 2006 | | | + | | Brak dowodów na rekomendację memantyny w ChA. |
| | Szwecja | Socialstyrelsen, 2010 | + | | | | ChA o łagodnym do ciężkiego nasilenia. |
| | Kanada | CFP, 2014 | | ? | | | Brak jest dowodów na rekomendację za lub przeciw leczeniu memantyna w skojarzeniu z inhibitorem ChE |
| | | AHS, 2000 | + | | | | ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| | | TOP, 2009 | + | | | | ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu – monoterapia lub terapia skojarzona z inhibitorem ChE. |
| | USA | APA, 2007 | + | | | | ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| | | AAFP, 2011 | + | | | | ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu – monoterapia lub terapia skojarzona z inhibitorem ChE. |
| | Australia | RACGP, 2012 | + | | | | ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. |
| | Świat | WSFBP, 2011 | + | | | | ChA o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia – monoterapia lub terapia skojarzona z inhibitorem ChE. |

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 67. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wg wniosków o refundację].

| Kraj | Memabix 10 mg x 28 tabl. | | | | Memabix 10 mg x 56 tabl. | | | |
|-----------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------|
| | Refundacja (tak/nie) | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | RSS (tak/nie) | Refundacja (tak/nie) | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | RSS (tak/nie) |
| Austria | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Belgia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Bułgaria | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Chorwacja | Nie przedstawiono informacji. | | | | Nie przedstawiono informacji. | | | |
| Cypr | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Czechy | TAK | 68,84 | - | - | TAK | 137,69 | - | - |
| Dania | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Estonia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Finlandia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Francja | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Grecja | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Hiszpania | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Holandia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |


| | | | | | | | | |
|-----------------|-----|-------|---|---|-----|--------|---|---|
| Irlandia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Islandia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Liechtenstein | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Litwa | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Luksemburg | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Łotwa | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Malta | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Niemcy | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Norwegia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Portugalia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Rumunia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Słowacja | TAK | 98,75 | - | - | TAK | 197,50 | - | - |
| Słowenia | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Szwajcaria | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Szwecja | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Węgry | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Wielka Brytania | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |
| Włochy | NIE | - | - | - | NIE | - | - | - |

W tabeli kolorem szarym zakreślono kraje o zbliżonym do Polski poziomie PKB (+/-15%) <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Memabix w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej 10 mg x 28 szt. i 10 mg x 56 szt. jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Memabix 10 mg x 28 tabl. jest finansowany z poziomem refundacji wynoszącym od 68,84 do 98,75 zł., a 10 mg x 56 tabl. – od 137,69 do 197,50 zł. W żadnym z tych krajów nie ma ograniczeń co do refundacji ani nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju (słowacja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, a w 7 nie jest finansowany ze środków publicznych oraz dla 1 nie przedstawiono takich informacji.

11. Opinie ekspertów

Tabela 68. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Memabix we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu.

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz | Memantyna jest stosowana u chorych ze średnio nasiloną lub ciężką postacią choroby Alzheimera. W tej grupie chorych zdarza się, że pacjenci odmawiają przyjmowania tabletek, co zaburza proces terapii i stanowi duży problem dla opiekunów. W takich sytuacjach możliwość stosowania produktów leczniczych w postaci tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej lub w postaci płynnej jest jedynym racjonalnym rozwiązaniem. | Nie ma żadnych merytorycznych powodów. | Memantyna w postaci tabletek, w dawce 20 mg dziennie jest uznaną metodą terapii chorych z otępieniem typu alzheimerowskiego. Wprowadzenie memantyny w postaci płynnej lub w postaci tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej umożliwi regularne podawanie leku co ma zasadnicze znaczenie dla uzyskiwania optymalnych efektów terapii. |
|  | „W zaawansowanych fazach choroby Alzheimera ok. 50 % chorych ma zaburzenia zachowania: odmawiają oni przyjmowania leków taka forma może ułatwić podanie leku w podobnym stopniu co roztwór”. | „Nie widzę przeciwwskazań”. | „Uważam, że takie finansowanie jest celowe, nie powinno być kosztowne, ponieważ dotyczy stosunkowo małej liczby chorych”. |

Ekspersi kliniczni opowiedzieli się za finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej. Zwrócili uwagę, że memantyna jest uznaną metodą leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera, a wnioskowana postać farmaceutyczna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, podobnie jak roztwór), może być alternatywą dla pacjentów, którzy nie chcą przyjmować tradycyjnych tabletek.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano opinii od stowarzyszenia pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Memabix (memantyna) tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., EAN: 5909991098636 oraz 10 mg, 56 szt., EAN: 5909991098643 we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Wnioskodawca ubiega się o wpisanie niniejszych leków na listę leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę z 30% odpłatnością.

Problem zdrowotny

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna

AKL wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym RCT i badań o niższej wiarygodności. W przypadku zbliżonej metodyki RCT wykonywano metaanalizę wyników. W związku z nieodnalezieniem żadnego badania, które oceniałoby memantynę we wnioskowanej postaci, do analizy włączono 1 RCT (nieopublikowane) dotyczące biorównoważności memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej i memantyny w postaci tabletek powlekanych w populacji zdrowych ochotników. W analizie uwzględniono również 17 RCT porównujących memantynę w monoterapii i/lub terapii skojarzonej w postaci tabletek powlekanych lub w których nie podano informacji o zastosowanej postaci leku do donepezylu lub rywastygminy (1) oraz do placebo (16), a także 5 RCT porównujących donepezyl lub rywastygminę do placebo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z memantyną, a także 42 badania o niższej wiarygodności.

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

- memantyną w porównaniu do donepezylu w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, pobudzenie/agresja** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy, omamy, agresja**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: depresja/dysforia, apatia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie ani w 1 RCT ani porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) w stosunku do: wyników ogółem w skali NPI i jej domen, takich jak: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie, wyników w skali ADAS-cog, CIBIC-Plus, rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, odpowiedzi na leczenie (poprawa w skali NPI lub BEHAVE-AD).
- memantyną w porównaniu do rywastygminy w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie skali NPI** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego** oraz **domen skali BEHAVE-AD: zaburzenia aktywności, agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęk i fobie**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie ani w 1 RCT ani porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) w stosunku do: wyników ogółem uzyskanych w skali NPI i w jej domenach: pobudzenie/agresja, euforia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach, tj.: omamy, zaburzenia afektywne, wyników w skali ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-ADL₂₃, NPI, rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, odpowiedzi na leczenie (poprawa w skali NPI lub BEHAVE-AD).
- memantyną w porównaniu do placebo w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotną statystycznie **rzadsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia** (jednak wyników nie potwierdzono w metaanalizie 2 RCT) oraz **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus, ADAS-cog, NPI** w analizie LOCF. W 1 RCT wykazano również znamienne statystycznie lepsze wyniki w skali CIBIC-Plus w analizie OC, natomiast w innym RCT nie wykazano takich różnic dla ww.

punktu końcowego. Pomiędzy grupami nie wykazano także różnic znamienych statystycznie w metaanalizie 2 RCT (24 tygodnie obserwacji) lub wynikach poszczególnych 3 RCT (24-52 tygodnie obserwacji) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, odpowiedzi na leczenie, wyników skali ADCS-ADL₂₃ w analizie LOCF i OC, ADAS-cog, NIP, zmian objętości mózgu i objętości hipokampa w analizie OC.

- memantyną w skojarzeniu z donapezylem w porównaniu do placebo z donapezylem w 1 RCT (54 tygodnie obserwacji) nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, wyników w skali ADAS-cog i stosunku N-acetylo-asparagianinu do kreatyny.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (12 tygodni obserwacji) wykazano istotnie statystycznie **lepszy wyniki w skali ASHA FACS, większy odsetek z poprawą w skali CGI-C** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w poszczególnych RCT (12 tygodni-48 miesięcy obserwacji) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, odsetka pacjentów z oceną w skali CGI-C: w braku zmian i pogorszeniu, wyników w skali FLCI, NPI, MMSE, ADAS-cog, ADAS-cog-OT, ADCS-ADL₂₃, CIBIC-Plus, CAS, testów COWAT, CFT, Stroop C, Stroop I, oceny atrofii mózgu i zmian w objętości hipokampa.

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

- memantyną w porównaniu do placebo w metaanalizie 2-3 RCT (24-28 tygodnie obserwacji) wykazano istotnie statystycznie **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉** w analizie LOCF, **FAST** w analizie LOCF i OC oraz **SIB** w analizie OC oraz w pojedynczych RCT (24-52 tygodnie obserwacji) w wynikach skali **RUD** w analizie LOCF i OC oraz **SMMSE** i **BADLS**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w metaanalizie 2-3 RCT lub pojedynczych RCT w stosunku do wyników w skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, ADAS-cog w analizie OC, SIB w analizie LOCF, MMSE, NPI, GDS, BGP w analizie LOCF i OC, DEMQOL-Proxy i GHQ-12, a także rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.
- memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **rzadsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, większy odsetek pacjentów z poprawą lub brakiem zmian w skali CIBIC-Plus, lepsze wyniki w skali: SIB, ADCS-ADL₁₉** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie w analizie LOCF), **CIBIC-Plus, NPI, BGP** w analizie LOCF i OC. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia oraz wyników subskali NPI.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (12-24 tygodnie obserwacji) wykazano znamienne statystycznie **lepszy wynik w skali: SMMSE**. W jednym RCT wykazano także istotnie statystycznie lepszy wynik w skali: NPI, SIB, ADCS-ADL₁₉ (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie), natomiast w drugim RCT nie wykazano takich różnic dla ww. punktów końcowych. Pomiędzy grupami nie wykazano również różnic znamienych statystycznie w poszczególnych RCT (12-24 tygodnie obserwacji) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem), wyników w skali MMSE, oceny niewerbalnego rozumowania w teście RCPM, oceny zdolności konstruowania w teście R-Ocfc (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), oceny uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT, oceny zdolności werbalnych, oceny pamięci krótko- i długotrwałej, wyników w skali: CIBIC-Plus, CMAI i CGI-C.

Nie opisano wyników dotyczących skuteczności klinicznej memantyny z badań o niższej wiarygodności, ze względu na jej oparcie na licznych badaniach o wyższej wiarygodności (RCT).

Skuteczność praktyczna

W AKL wnioskodawcy nie opisano skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

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

- memantyną w porównaniu do donepezylu w porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: zdarzeń niepożądanych (ogółem)** (20 mg vs 5 mg). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim i/lub w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, zdarzeń niepożądanych ogółem (20 mg vs 10 mg), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, bólu głowy, nieżyty nosa, pobudzenia, splątania, bezsenności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów.

- memantyną w porównaniu do rywastygminy w porównaniu pośrednim (24-26 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: zdarzeń niepożądanych (ogółem) i zawrotów głowy**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim i/lub w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja) w stosunku do: zgonu, bólu głowy, pobudzenia, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), splątania, bezsenności, sedacji, nudności, wymiotów.
- memantyną w porównaniu do placebo w metaanalizie 2 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych** oraz w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) – **senności i wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w metaanalizie 2 RCT i/lub pojedynczych RCT (24 tygodniowa obserwacja) w stosunku do: zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, zakażenia górnych dróg oddechowych (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie, a wg AOTM wynik znalazł się na granicy znamienności statystycznej), wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych, nieżyty nosa.
- memantyna w skojarzeniu z donapezyłem vs placebo z donapezyłem nie analizowano bezpieczeństwa.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (48 miesięczna obserwacja) wykazano istotne statystycznie **częstsze występowanie: ciężkich zakażeń i zarażeń**. W pojedynczych RCT (12-52 tygodniowa obserwacja) wykazano również znamienne statystycznie częstsze występowanie: pobudzenia, zawrotów głowy, wzrostu masy ciała o $>7\%$ względem wartości wstępnych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego oraz rzadsze występowanie: pobudzenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), natomiast w pozostałych RCT (24 tygodniowa-48 miesięczna obserwacja) nie wykazano takich różnic dla ww. punktów końcowych. Pomiędzy grupami nie wykazano również różnic istotnych statystycznie w poszczególnych RCT (12 tygodniowa-48 miesięczna obserwacja) w stosunku do wystąpienia: zgonu, upadku, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, biegunki, zdarzeń niepożądanych (ogółem), zakażeń górnych dróg oddechowych, nadciśnienia, bólu głowy, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń dróg moczowych, spadku masy ciała $>7\%$, zranienia, objawów grypopochodnych, depresji, zaburzeń chodu, dezorientacji, zmęczenia, ciężkich upadków, ciężkich krwawień, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiego zakażenia dróg moczowych, krwawienia, 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 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, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu lub spadku masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnej zmiany ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg, obrzęku obwodowego, niepokoju, nudności, omdleń.

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

- memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie **rzadsze występowanie: pobudzenia** w metaanalizie 2 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja), **zakażenia dróg moczowych** (wyników nie potwierdzono w metaanalizie), **bólu głowy** oraz **częstsze występowanie: nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych** w pojedynczych RCT (24-28 tygodniowa obserwacja). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w metaanalizie 2 RCT lub w poszczególnych RCT w stosunku do wystąpienia: zgonu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), bezsenności, biegunki, nietrzymania moczu, lęku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zapaść.
- memantyną w skojarzeniu z donepezyłem w porównaniu do placebo z donepezyłem w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: dezorientacji** oraz **rzadsze występowanie: nudności**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypopodobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zapaść.

- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w pojedynczych RCT (12-24 tygodnie obserwacji) wykazano znamienne statystycznie **częstsze występowanie: poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, upadku oraz rzadsze występowanie omamów**. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, senności, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, pobudzenia, spadku masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu lub spadku masy ciała, nudności, bólu głowy, zmęczenia, dezorientacji, zaparć, wymiotów, zawrotów głowy, zaburzeń chodu.

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca wykonał analizę kosztów-żyteczności dla porównania z placebo (w analizie klinicznej wykazano przewagę memantyny nad placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AD) oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania z donepezylem / rywastygminą (w analizie klinicznej założył brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy interwencjami w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu – w opinii analityka AOTM technika minimalizacji kosztów nie powinna być zastosowana, bowiem wnioskodawca wykazał w analizie klinicznej również różnice w skuteczności w zakresie niektórych punktów końcowych).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, że w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie Memabixu (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Alzheimera w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem 0,014 QALY przy dodatkowym koszcie wynoszącym: 504,45 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 727,92 PLN z perspektywy wspólnej (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 8,74 PLN i 523,78 PLN).

ICUR dla wnioskowanej technologii w miejsce placebo wyniósł: 36 032 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 51 994 PLN z perspektywy wspólnej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu proponowanych zasad refundacji wnioskowanej technologii (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 624 PLN/QALY i 37 413 PLN/QALY).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą, że w horyzoncie 12 miesięcy zastosowanie Memabixu (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu umiarkowanej postaci choroby Alzheimera w miejsce donepezylu oraz rywastygminy wiąże się z inkrementalnym kosztem wynoszącym odpowiednio (ujemne wartości oznaczają oszczędności): 328,41 PLN oraz 362,65 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: -90,16 PLN i -55,92 PLN) z perspektywy płatnika publicznego i 364,41 PLN oraz -1 229,48 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji: 192,05 PLN i -1 401,84 PLN) z perspektywy wspólnej.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 2 pkt 4, przy której koszt uzyskania 1 QALY = 111 381 PLN) w wariantach podstawowym wyniosła dla opakowania:

- 10 mg 28 tabl. – 71,1075 zł z perspektywy NFZ i 48,6214 zł z perspektywy wspólnej oraz odpowiednio 191,4333 zł i 58,2006 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.
- 10 mg 56 tabl. - 123,8167 zł z perspektywy NFZ i 84,6626 zł z perspektywy wspólnej oraz odpowiednio 333,3354 zł i 101,3425 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3, przy której współczynnik CER dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CER dla komparatora) w wariantach podstawowym wyniosła dla opakowania:

- 10 mg 28 tabl., z perspektywy NFZ i wspólnej, odpowiednio: 13,0162 zł i 17,6584 zł (35,76 zł i 22,03 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji)
- 10 mg 56 tabl., z perspektywy NFZ i wspólnej, odpowiednio: 22,6646 zł i 30,7479 zł (62,26 zł i 38,36 zł przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

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

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 4,30 mln PLN oraz 1,84 mln PLN w roku 1., 8,60 mln PLN oraz 3,68 mln PLN w roku 2., 13,26 mln PLN oraz 5,68 mln PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą: 4,29 mln PLN w roku 1., 8,58 mln PLN w roku 2 oraz 13,22 mln PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -4,73 mln PLN w roku 1., -9,45 mln PLN w roku 2 oraz -14,03 mln PLN w roku 3.

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 10 z 12 odnalezionych wytycznych klinicznych memantyna jest zalecana do stosowania u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, przy czym w 3 z nich zaznaczono możliwość jej stosowania w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy. Natomiast w 2 pozostałych wytycznych poinformowano, że brak jest dowodów naukowych na jej zalecanie w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy. Nie odnaleziono żadnych wytycznych refundacyjnych dotyczących finansowania produktu leczniczego Memabix we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

| | |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AFP 2011 | B.T. Winslow, M. Onysko, C. Stob, K. Hazlewood, Treatment of Alzheimer Disease |
| AHS 2012 | Alberta Health Services, Anti-Dementia Drugs (e.g. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine) |
| ANN 2001 | R. S. Doody, J.C. Stevens, C. Beck, et al., Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology, 2001;56;1154-1166 |
| APA 2007 | American Psychiatric Association, Practice Guideline For The Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias |
| AS 2012 | Alzheimer's Society, Drug treatments for Alzheimer's disease |
| Ashford 2011 | 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 |
| Atri 2008 | 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. |
| Bakchine 2008 | 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 |
| BAP 2010 | O'Brien J.T., Burns A., Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology |
| Beauchet 2011 | Beauchet O, Allali G, Launay C, Fantino B, Annweiler C. Does memantine improve the gait of individuals with Alzheimer's disease? J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2181-2. |
| Benhab b 2013 | Benhabib H, Lancot 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. |
| Beuachet 2013 | 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. |
| CADTH 2005 | Canadian Coordinating Office For Health Technology Assessment, Cedac final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation Memantine (Ebixa – Lundbeck Canada Inc.) |
| Calabrese 2007 | 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. |
| CFP 2014 | Moore A., Patterson C., Lee L., Vedel I., Bergman H., Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia Recommendations for family physicians |
| ChPL Memabix | Charakterystyka Produktu Leczniczego Memabix http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug[slovo_kluczowe]=memabix&drug[nazwa_produkту_leczniczego]=&drug[podmiot_odpowiedzialny]=&drug[kod_atc]=&drug[numer_pozwolenia]=&commit=Szukaj |
| Cumbo 2014 | Cumbo E, Ligori LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. Journal of Alzheimer's Disease. 2014; 39(3): 477-85 |
| Dantoine 2006 | 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. |
| Dantoine 2006, | Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. Int J Clin Pract, January 2006, 60, 1, 110-118. |
| Dautzenberg 2006 | 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. |
| Doody 2012 | Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, et al. Efficacy and Safety of Donepezil 23 mg versus Donepezil 10 mg for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease: A Subgroup Analysis in Patients Already Taking or Not Taking Concomitant Memantine. Dement Geriatr Cogn Disord 2012;33:164-173. |
| Dysken 2014 | 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 |
| EFNS 2010 | Hort J., O'Brien J. T., Gainotti G., Pirttila T., Popescu B. O., Rektorova I., Sorbi S. and Scheltens P. on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia, EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer disease |
| EMA | Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/ |
| FDA | Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/ |
| Feldman 2006 | 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 |
| Feldman 2007 | 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 |
| Ferrara 2008 | 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. |
| Fillit 2010 | Fillit H, Hofbauer RK, Setyawan J, Tourkodimitris S i wsp. Memantine discontinuation and the health status of nursing home residents with Alzheimer's disease. J Am Me Dir Assoc. 2010; 11(9): 636-644. |
| Fox 2012 | 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 |
| Hartmann 2003 | Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. |

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Int Clin Psychopharmacol. 2003; 18(2): 81-85. |
| HAS 2011 | Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion 19 October 2011, EBIXA 10 mg, film-coated tablet 4 strips of 14 film-coated tablets (CIP code: 359 553-1) 98 strips of 1 film-coated tablet (CIP code: 570 779-6), EBIXA 20 mg, film-coated tablet 2 strips of 14 film-coated tablets (CIP code: 387 403-0) 98 strips of de 1 film-coated tablet (CIP code: 573 705-3), EBIXA 5 mg/pump actuation, oral solution 1 bottle of 50 ml with pump actuation (CIP code: 359 556-0) |
| Herrmann 2011 | 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. |
| Herrmann 2013 | 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 |
| Holthoff 2011 | 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. |
| Holthoff 2013 | 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. |
| Homma 2000 | 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 |
| Horikawa 2013 | Horikawa N, Yamada H, Uchimura N. Memantine-associated renal impairment in a patient with Alzheimer's disease. Psychiatry Clin Neurosci. 2013; 67(2): 126. |
| Howard 2012 | 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 |
| Hu 2006 | 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. |
| Jones 2007 | 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. |
| Kiejna 2011 | Kiejna A, Frydecka D, Biecek P, i wsp. Epidemiologia zaburzeń otępiennych w Polsce – przegląd badań. Borgis - Postępy Nauk Medycznych. 2011; 676-681. http://www.czytelniamedyczna.pl/3750.epidemiologia-zaburzen-otepiennych-w-polsce-przeegląd-badan.html# (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.). |
| Krishnan 2003 | 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 |
| Kwak 2009 | 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. |
| Lazzeroni 2013 | 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. |
| Lopez 2000 | 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. |
| Lopez 2000 | 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. |
| Lopez 2009 | 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. |
| Lorenzi 2011 | 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 |
| Moellentini 2008 | Moellentini D, Picone C, Leadbetter E. Memantine-induced myoclonus and delirium exacerbated by trimethoprim. Ann Pharmacother. 2008; 42(3): 443-7. |
| Monastero 2007 | 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. |
| MZ | Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia http://www.mz.gov.pl/ |
| NFZ | Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia http://www.nfz.gov.pl/new/index.php |
| NICE 2011 | National Institute for Health and Clinical Excellence, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease |
| Olin 2010 | 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. |
| Ott 2007 | 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. |
| Papageorgiou 2007 | 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. |
| Paskavitz 2006 | 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. |
| PBAC 2008 | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Product: Memantine hydrochloride, tablet 10 mg, and oral solution 10 mg per mL, Ebixa® |
| Peskind 2006 | 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 |

| | |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pomara 2007 | 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. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord.</i> 2007; 21(1): 60-4 |
| Porsteinsson 2008 | 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. <i>Curr Alzheimer Res.</i> 2008; 5(1): 83-9 |
| RACGP 2012 | The Royal Australian College of General Practitioners, Dementia, An update on management |
| Rainer 2011 | Rainer M, Wuschitz A, Jagsch C, Erb C i wsp. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an observational post-marketing study. <i>J Neural Transm.</i> 2011; 118(8): 1255-9. |
| Reisberg 2003 | Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F i wsp. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. <i>N Engl J Med.</i> 2003; 348(14): 1333-41 |
| Reisberg 2006 | 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. <i>Arch Neurol.</i> 2006; 63(1): 49-54. |
| Richards 1993 | 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. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord.</i> 1993; 7: 22–32. |
| Riepe 2006 | 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. <i>Prim Care Companion J Clin Psychiatry.</i> 2006; 8: 258–63. |
| Riepe 2007 | 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. <i>Dement Geriatr Cogn Disord.</i> 2007; 23: 301–6. |
| Rogers 1998 | 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. <i>Neurology.</i> 1998; 50(1): 136–45 |
| Rüther 2000 | Rüther 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. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 2000; 33(3): 103-8. |
| Savić 2013 | Savić A, Mimica N. Two cases of loss of consciousness after long-term memantine treatment. <i>J Am Med Dir Assoc.</i> 2013; 14(5): 375-6. |
| Saxton 2012 | 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. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2012; 28(1): 109-18 |
| Scarmeas 2004 | Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B i wsp. Motor signs during the course of Alzheimer disease. <i>Neurology.</i> 2004; 63: 975–982. |
| Scharf 2005 | Scharf SL, Parikh S, Dillon LC. Spontaneous bruising as a possible adverse reaction to memantine. <i>Intern Med J.</i> 2005; 35(9): 571-2. |
| Schmidt 2008 | Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner B i wsp. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2008; 79(12): 1312-7 |
| Schmidt 2010 | 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. <i>Neuropsychiatr.</i> 2010; 24(2): 125-31. |
| Schmitt 2006 | 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. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord.</i> 2006; 20(4): 255-62 |
| Schulz 2011 | 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. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2011; 25(3): 463-75. |
| Sevilla 2009 | 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? <i>Dement Geriatr Cogn Disord.</i> 2009; 28(3): 196-205. |
| Shega 2009 | 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. <i>J Palliat Med.</i> 2009; 12(9): 779-83. |
| SIGN 2006 | Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of patients with dementia A national clinical guideline |
| Sleeper 2005 | Sleeper RB. Antipsychotic dose-sparing effect with addition of memantine. <i>Ann Pharmacother.</i> 2005; 39(9): 1573-6. |
| SMC 2004 | Scottish Medicines Consortium, Memantine (Ebixa®) (No. 57/03), Lundbeck Ltd |
| Socialstyrelsen 2010 | Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 – stöd för styrning och ledning |
| Stamouli 2011 | 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. <i>Dement Geriatr Cogn Dis Extra.</i> 2011; 1(1): 10-9. |
| Stern 1993 | 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. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord.</i> 1993; 7: 3–21. |
| Sultzer 2010 | Sultzer DL, Melrose RJ, Harwood DG, Campa O, Mandelkern MA. Effect of memantine treatment on regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. <i>Am J Geriatr Psychiatry.</i> 2010; 18(7): 606-14. |
| Szczekliak 2014 | Gajewski P., Interna Szczeklika-Podręcznik chorób wewnętrznych 2014 |
| Tariot 2004 | 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. <i>Journal of the American Medical Association.</i> 2004; 291(3): 317-324 |
| TOP 2009 | Toward Optimized Practice, Guideline for Cognitive Impairment: Dementia |
| URPL | Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych |

| | |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | http://www.urpl.gov.pl/ |
| van Dyck 2006 | 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. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> . 2006; 14(5): 428-37 |
| van Dyck 2007 | 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. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord</i> . 2007; 21(2): 136-43 |
| Waldemar 2008 | 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. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2008; 23(9): 979-81. |
| Wang 2013 | 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. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> . 2013; 33(5): 636-642 |
| Weiner 2011 | Weiner MW, Sadowsky C, Saxton J, Hofbauer RK. Magnetic resonance imaging and neuropsychological results from a trial of memantine in Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> . 2011; 7(4): 425-35. |
| Wilkinson 2012 | 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. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2012; 29(2): 459-469 |
| Winblad 2007 | 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. <i>Int. J., Geriatr. Psychiatry</i> . 2007; 22: 456-467 |
| WSFBP 2011 | Ihl R., Frölich L., Winblad B., Schneider L., Burns A., Möller H.-J., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WSFBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias |
| Zhu 2010 | Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, Scarmeas N i wsp. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. <i>Alzheimer Disease and Associated Disorders</i> . 2010; 24(4): 354-359. |
| Zhu 2013 | 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. <i>Alzheimers Dement</i> . 2013; S1552-1260(12): 02526-5. |

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego, Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- Zal. 2. ██████████, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- Zal. 3. ██████████ Analiza ekonomiczna, Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- Zal. 4. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;
- Zal. 5. ██████████ Analiza racjonalizacyjna, Stosowanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014.