



Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Cloridrato de memantina em solução oral e comprimido orodispersível para o tratamento da Doença de Alzheimer moderada e grave em pacientes com disfagia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 1

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) / Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 2

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 3

poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. POPULAÇÃO AFERIDA (2019 A 2022) E ESTIMADA (2025 A 2029)	15
FIGURA 2. COMPARAÇÃO ENTRE O CENÁRIO REFERÊNCIA, ALTERNATIVO 1 E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	18
FIGURA 3. COMPARAÇÃO ENTRE O CENÁRIO REFERÊNCIA, ALTERNATIVO 2 E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	19
FIGURA 4. COMPARAÇÃO ENTRE O CENÁRIO REFERÊNCIA, ALTERNATIVO 3 E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	20
FIGURA 5. VARIÁVEIS QUE MAIS INFLUENCIARAM NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ACUMULADO EM CINCO ANOS.....	20

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO CLORIDRATO DE MEMANTINA SOLUÇÃO ORAL, SEGUNDO INFORMAÇÕES DA BULA	11
QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇO DISPONÍVEL PARA A TECNOLOGIA PARA O BRASIL.	13
QUADRO 3. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS PARA MEMANTINA SOLUÇÃO ORAL.....	23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. POPULAÇÃO ESTIMADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS ANOS DE 2024 A 2028 POR ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA.	14
TABELA 2. POPULAÇÃO AFERIDA (2019 A 2022) E UTILIZADA NO MODELO (ESTIMADA POR DEMANDA AFERIDA + EPIDEMIOLÓGICA (2024 A 2028)).....	15
TABELA 3. MARKET SHARE DO CENÁRIO ATUAL E ALTERNATIVOS 1, 2 E 3 UTILIZADO NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	16
TABELA 4. PREÇOS E CUSTOS DAS APRESENTAÇÕES DE MEMANTINA.	17
TABELA 5. RESULTADO DO CENÁRIO REFERÊNCIA, ALTERNATIVO 1 E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL.	17
TABELA 6. RESULTADO DO CENÁRIO REFERÊNCIA, ALTERNATIVO 2 E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL	18
TABELA 7. RESULTADO DO CENÁRIO REFERÊNCIA, ALTERNATIVO 3 E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL.	19

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 5

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	10
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	10
4.2	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	11
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	11
5.2	PREÇOS E CUSTO DA TECNOLOGIA.....	12
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	13
6.1	MÉTODOS.....	13
6.2	RESULTADOS	17
7.	ACEITABILIDADE	21
8.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	21
9.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	21
10.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	23
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	24
13.	REFERÊNCIAS.....	25

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 6

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à avaliação da possível incorporação das **formas farmacêuticas solução oral e comprimido orodispersível de cloridrato de memantina**, fármaco disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) na apresentação em comprimidos, para a assistência a pacientes com doença de Alzheimer moderada e grave, que apresentam dificuldade de deglutição com o comprimido. Esta é uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Esta avaliação foi elaborada pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, como parte do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Alzheimer.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 7

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de memantina em solução oral e comprimido orodispersível.

Indicação: Tratamento da doença de Alzheimer (DA) moderada e grave em pacientes com disfagia (i.e., dificuldade de deglutição).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A memantina integra a classe de fármacos antagonistas não competitivos de baixa afinidade ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Utilizado no tratamento de pacientes com DA moderadamente grave e grave, o medicamento integra a Rename como comprimido de 10 mg e tem como finalidade retardar a progressão da doença. Entretanto, estima-se que cerca de 80% dos pacientes apresentem dificuldade de deglutição e, portanto, a solução oral poderia ser uma alternativa de melhor aceitação.

Pergunta de pesquisa: Do ponto de vista orçamentário, é viável a incorporação da memantina solução oral e comprimido orodispersível como mais uma alternativa para o tratamento de pacientes com DA moderada e grave e que possuam dificuldade de deglutição com comprimidos?

Análise de impacto orçamentário: Considerando um horizonte temporal de cinco anos e estimando a população elegível por demanda aferida combinada à abordagem epidemiológica (42 a 70 mil pacientes de 2025 a 2029), a análise demonstrou que a incorporação da memantina solução oral, comprimido orodispersível ou ambas as formas farmacêuticas no SUS pode gerar um incremento de R\$ 239 milhões, R\$ 5,3 milhões e 158 milhões em cinco anos, respectivamente. Em análise de sensibilidade determinística, a variável que mais influenciou o impacto orçamentário acumulado foi o preço da memantina solução oral, resultando em uma variação de R\$ 133,5 a R\$ 182,8 milhões em cinco anos para a análise que considera a incorporação das duas formas farmacêuticas.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 51/2024 esteve aberta durante o período de 12/07/2024 a 22/07/2024 e recebeu duas inscrições. No relato, o participante mencionou o processo percorrido para o diagnóstico de Alzheimer de sua mãe, que por um período se confundia com episódios de bipolaridade. Com o diagnóstico confirmado, em 2017, sua mãe começou a fazer uso do cloridrato de memantina 10 mg por dia, chegando a 20 mg por dia. Após o início do medicamento, em uma semana ela já tinha recobrado a clareza mental, já estava com autonomia e produtiva novamente. Em 2023, sua mãe teve uma piora nos sintomas do Alzheimer e começaram também problemas de deglutição. Sua mãe sente dor conforme vai engolindo os comprimidos, ou quando se alimenta ou toma água. Indicou que uma solução oral personalizada com todos os medicamentos necessários seria melhor do que o comprimido orodispersível, que também teria o risco de engasgo. Assim, considera a memantina em sua versão líquida uma forma de contornar o problema de sua mãe.

Recomendações de agências internacionais de ATS: O NICE, desde 2018, recomenda o uso da memantina como opção terapêutica na DA para pacientes com quadro moderado a grave da doença e que apresentam contra-indicação aos inibidores da acetilcolinesterase, sendo que a memantina solução oral é citada como uma das opções terapêuticas disponíveis. Não foram encontradas informações nas demais agências pesquisadas.

Considerações finais: A análise de impacto orçamentário, demonstrou que a incorporação de memantina solução oral e comprimido orodispersível no SUS pode gerar um incremento que de acordo com análise de sensibilidade pode sofrer uma variação de R\$ 133,5 a 12,8 milhões em cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia oito de novembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a não incorporação da memantina solução oral e comprimido orodispersível, devido ao custo superior das apresentações em avaliação, em comparação ao comprimido revestido, com consequente impacto orçamentário elevado. A Conitec irá oficiar as empresas detentoras de registro no Brasil para envio de propostas de preços.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 9

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade que progride com alterações cerebrais que causam sintomas característicos (1). O sintoma mais comum é a amnésia (2), incluindo também mudanças no sono e humor e ansiedade (1). Outros sintomas característicos da progressão da doença incluem julgamento comprometido, desorientação, confusão, agressão, agitação, além de ilusões e alucinações (2).

Algumas alterações cerebrais são características do desenvolvimento e progressão da DA. Uma delas é o acúmulo de fragmentos (placas) de proteína beta-amiloide fora dos neurônios, o que pode contribuir para a degeneração dessas células, ao interferir com a comunicação nas sinapses (1). Outra alteração marcante é formação anormal da proteína Tau dentro dos neurônios, o que atrapalha o metabolismo celular (1). O acúmulo de proteína beta-amiloide e a presença de proteínas Tau anormais provavelmente ativam resposta inflamatória da micróglia e, uma vez que essa resposta é incapaz de resolver a inflamação, ela se torna crônica (1). Ademais, ocorre diminuição do metabolismo de glicose, o que, ao longo do tempo, gera atrofia dos neurônios (1).

Os fatores de risco mais importantes para DA são idade, genética e ter histórico familiar de DA (1). A porcentagem de pessoas com demência por DA aumenta com a idade: de 5,3% nas idades de 65 a 74 anos, até 34,6% com 85 anos ou mais (1). Entretanto, cabe destacar que a idade avançada per si não é um fator suficiente para causar demência por DA (1).

A prevalência global padronizada por idade de DA e outras demências foi de 701 casos por 100.000 em 1990 para 712 casos por 100.000 em 2016, demonstrando aumento de 1,7% (3). Ademais, a prevalência padronizada por idade foi cerca de 1,17 vezes mais alta em mulheres do que em homens (3). Em revisão sistemática com meta-análise, houve aumento de demência por todas as causas com a idade, variando de 80 a cada 10.000 pessoas nas idades de 50 a 59 anos, e chegando até 3.572 a cada 10.000 nas idades de 90 a 99 anos (4). Estima-se que o número de pessoas com demência duplica a cada cinco anos de idade (4). No Brasil, entre 1990 e 2016, houve aumento de 5,2% na taxa de prevalência ajustada por idade (3). Um estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil) encontrou 82 indivíduos (0,75%; IC 95%: 0,58 a 0,98) que relataram ter diagnóstico de DA entre 9.412 participantes entrevistados (5).

4.2 Tratamento recomendado

As opções de tratamento para pacientes com DA podem ser medicamentosas e não medicamentosas. O tratamento medicamentoso consiste na estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 10

diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos. Entre os medicamentos estão os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) recomendados para o tratamento da DA leve a moderada, e a donepezila pode ser utilizada no tratamento da DA grave. Além dos inibidores de acetilcolinesterase (AChEIs), para o tratamento de DA, está a memantina (antagonista do receptor de NMDA), com evidências da eficácia tanto para uso em monoterapia ou em combinação com AChEIs (6–11).

A memantina foi incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), sob a forma farmacêutica em comprimidos revestidos de 10mg. É de relevância destacar que pacientes com doença moderada e grave são mais propensos a apresentarem distúrbios de deglutição, implicando na dificuldade de ingerir formas farmacêuticas sólidas. Mudanças na consistência da dieta e dos medicamentos administrados podem ser um importante recurso para a segurança desses pacientes e adesão ao tratamento (12).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

A memantina integra a classe de fármacos antagonistas não competitivos de baixa afinidade ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Mais informações são apresentadas no quadro abaixo (**Quadro 1**).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do cloridrato de memantina, segundo informações da bula.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cloridrato de memantina
Apresentações	Solução oral (10mg/mL em 15, 30 e 50 mL ou 20 mg/mL em 15 e 30 mL) (20 gotas correspondem a 1mL) Comprimido orodispersível 5, 10, 15 e 20 mg
Detentores do registro	Apsen Farmacêutica S/A (solução oral) LIBBS Farmacêutica LTDA (solução oral) EMS S/A (comprimido orodispersível)
Fabricantes	Apsen Farmacêutica S/A (solução oral) LIBBS Farmacêutica LTDA (solução oral) EMS (comprimido orodispersível)
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da doença de Alzheimer moderadamente grave a grave
Indicação proposta	Tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave em pacientes com disfagia e/ou dificuldade de deglutição da forma farmacêutica comprimido.
Posologia e forma de Administração	A dose recomendada para pacientes idosos e adultos é de 20 mg diariamente. Para a redução do risco de efeitos colaterais essa dose é gradualmente alcançada ao longo de quatro semanas (1 ^a semana: 5 mg/dia; 2 ^a semana: 10 mg/dia dividida em 2 doses; 3 ^a semana: 15 mg/dia dividida em 2 doses (10 e 5 mg); 4 ^a semana: 20 mg/dia dividida em 2 doses.

Patentes do medicamento cloridrato de memantina	PI0607017 (formulação; vigência prevista até 06/04/2026)*
--	---

Fonte: Bula do medicamento cloridrato de memantina solução oral registrada na Anvisa (13). *Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

O texto a seguir foi adaptado da bula do medicamento registrado na Anvisa (13).

Contraindicações:

Memantina é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a memantina, a amantadina ou aos componentes de formulação do produto.

Advertências e precauções:

Deve-se ter precaução aos pacientes em estados graves de confusão mental e em pacientes em tratamento com outros medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central.

Gravidez e lactação:

Não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso de memantina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não demonstraram efeitos lesivos em relação a embriotoxicidade e teratogenicidade.

É provável que a memantina seja excretada no leite materno; com isso, cuidados especiais devem ser tomados quando o produto for prescrito a mulheres que estejam amamentando.

Pacientes com disfunção renal:

Em pacientes com disfunção renal, a dose deve ser ajustada, baseada na eficácia clínica terapêutica bem como na função renal do paciente, sendo que a mesma deve ser monitorada frequentemente.

Pacientes com disfunção hepática:

A memantina sofre metabolismo hepático parcial com 48% da dose excretada na urina como droga inalterada ou como soma da droga mãe e o conjugado N-glucoronídeo (74%).

Não é necessário ajuste na dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Em pacientes com insuficiência hepática severa deve ser administrada com cautela.

Pacientes com epilepsia:

A memantina deve ser utilizada com cuidado em pacientes com epilepsia.

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Reações adversas:

Nos testes clínicos sobre demências moderadamente grave a grave, a incidência geral de efeitos adversos não foi diferente das do tratamento com o placebo, e os efeitos adversos foram geralmente de gravidade leve ou moderada. As reações mais comuns reportadas foram confusão mental, tontura, cefaleia, tosse, diarreia e obstipação.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas no Banco de Preços em Saúde (BPS), sistema de registro de informações de compras públicas estaduais e municipais e privadas de medicamentos. Foi também realizada consulta ao Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), para captação de registros de compras governamentais pela

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 12

esfera federal (14). Adicionalmente, foram realizadas buscas na lista de preços emitida pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed) (15), em agosto de 2024. Foram consideradas as apresentações com registro de comercialização em 2024, segundo lista Cmed. Foi considerado, para BPS/SIASG, o menor preço de compras públicas; e para Cmed, o valor PMVG 18%. Essas informações estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.

Medicamento	Menor preço compras públicas (unitário) ^a	Custo de tratamento anual ^b	CMED - PMVG 18%	Custo de tratamento anual ^b
Memantina, solução oral 10mg/mL – frasco 50mL	R\$ 200,89 (BR0478160)	R\$ 3.013,35 (15 frascos)	R\$ 122,97	R\$ 1.844,55 (15 frascos)
Memantina, solução oral 20mg/mL – frasco 30mL	NI	-	R\$ 147,56	R\$ 1.905,28 (13 frascos)
Memantina, comprimido orodispersível 5mg	NI	-	R\$ 4,22 ^c	R\$ 6.159,25
Memantina, comprimido orodispersível 10mg	R\$ 0,17	R\$ 124,10	R\$ 8,44 ^d	R\$ 6.159,01

Notas: a - Menor preço registrado em busca no Banco de Preço em Saúde, consulta em 01/08/2024; b – Considerando 10 mg (1 ml da solução de 10 mg/ml ou 0,5 ml da solução de 20 mg/ml), 2 vezes ao dia (15 frascos de 10mg/mL e 50 mL ou 13 frascos de 20mg/mL e 30mL); c – Preço regulado para a embalagem de 30 comprimidos = R\$ 126,56; d – Preço regulado para embalagem com 60 comprimidos = R\$ 506,22. **Legenda:** NI: não identificado.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação da memantina em solução oral e em comprimidos orodispersíveis, em comparação ao tratamento com memantina comprimido, em pacientes com doença de Alzheimer moderadamente grave a grave e com dificuldade de deglutição, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (16).

6.1 Métodos

População

A população elegível corresponde a todos os indivíduos com DA, moderada e grave e com dificuldade de deglutição.

Ainda que não haja previsão para delimitação da idade da população elegível, para estimativa por **abordagem epidemiológica**, foi necessário considerar dados da literatura, que reportam a prevalência de DA em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 13

de idade. Para isso, foram extraídas as informações disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) quanto à projeção populacional para os anos de 2025 a 2029, de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. Aplicaram-se na sequência, dados adquiridos da literatura quanto à prevalência de demência acima dos 60 anos, proporção da doença de Alzheimer moderada e grave em indivíduos com demência e proporção da dificuldade de deglutição (disfagia) nesses pacientes (Tabela 1).

Tabela 1. População estimada no modelo de impacto orçamentário para os anos de 2024 a 2028 por abordagem epidemiológica.

Estimativa populacional	2025	2026	2027	2028	2029
População IBGE com ao menos 60 anos de idade	36.084.074	37.294.997	38.513.256	39.730.333	40.935.475
População com demência (3% a 43%, a depender da faixa etária) (17)	2.371.764	2.467.612	2.567.244	2.669.969	2.775.072
População com DA moderada e grave (43%) (18)	1.017.487	1.058.606	1.101.348	1.145.417	1.190.506
População com DA e dificuldade de deglutição (80%) (12,19)	813.990	846.885	881.078	916.334	952.405

Fonte: elaboração própria. Legenda: DA = Doença de Alzheimer

Por **demandas aferida**, o número de usuários de medicamentos, com diagnosticados com DA, foi extraído em 16/01/2024 da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) (20).

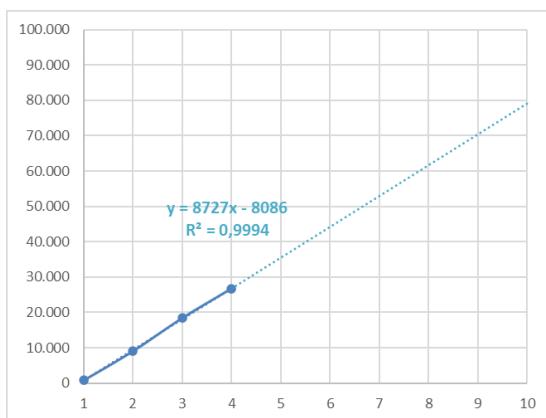
Considerando os dados retrospectivos extraídos da Sabeis, estimou-se por meio de ajuste de curva o crescimento esperado de novos entrantes nos anos seguintes da série. Para o total de usuários de memantina foram utilizados os valores disponíveis entre os anos de 2019 e 2022, uma vez que se observa uma tendência crescente nestes anos com linearidade de 0,99, mas em 2023 ocorre uma queda (Figura 1).

À série populacional estimada para o período de 2025 a 2029 foi aplicado o percentual de 80% considerado para estimar a dificuldade deglutição (12,19), resultando em uma população estimada em 42,4 a 70,3 mil indivíduos.

Tabela 2. População aferida (2019 a 2022) e utilizada no modelo (estimada por demanda aferida + epidemiológica (2024 a 2028)).

ANO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Memantina 10 mg (por comprimido) (população aferida)	771	9.017	18.407	26.731	18.368						
$y = 8727x - 8086; R^2 = 0,9994$ (população estimada)	641	9.368	18.095	26.822	35.549	44.276	53.003	61.730	70.457	79.184	87.911
Dificuldade de deglutição (80%)							42.402	49.384	56.366	63.347	70.329

a) População aferida de 2019 a 2022



b) População aferida de 2019 a 2022 e estimada para 2024 a 2028

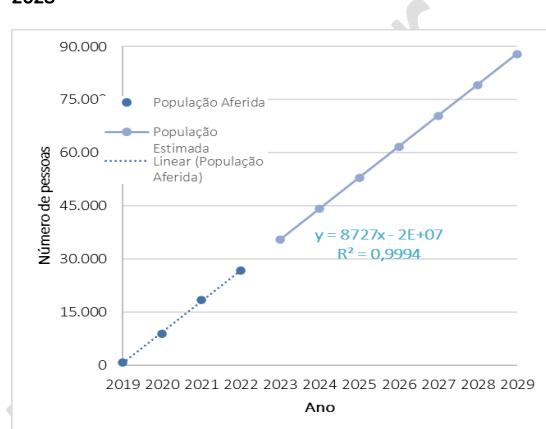


Figura 1. População aferida (2019 a 2022) e estimada (2025 a 2029).

Tendo em vista a discrepância importante entre as estimativas das duas abordagens (em 2025: 815 mil (epidemiológica) vs. 42,4 mil (aferida + epidemiológica)), optou-se pela abordagem por demanda aferida + epidemiológica, pois esse valor reflete as especificidades e limitações do sistema.

Market share

Destaca-se que, na atualidade, a memantina se encontra disponível na Rename exclusivamente na apresentação em comprimidos de 10mg para o tratamento desses pacientes, obrigando-os a efetuar a partição e/ou maceração da forma farmacêutica revestida para facilitar a deglutição naqueles que apresentam disfagia.

Assim, foram considerados os *market share* representados na Tabela 2. Destaca-se que nas projeções dos cenários alternativos não foi considerada a utilização de 100% para solução oral em nenhum dos anos, uma vez que i) o acesso à solução oral ou comprimido orodispersível, devido ao seu maior custo, pode não ser garantido em todas as regiões do país, ii) profissionais de saúde podem desconhecer a disponibilidade da solução oral e do comprimido orodispersível ou preferir comprimido, iii) pacientes podem ainda preferir comprimido dado que para determinado tipo de disfagia as soluções orais ou comprimidos orodispersíveis podem ser menos toleráveis.

Nos cenários alternativos 1 e 2, as incorporações de solução oral e comprimido orodispersível foram avaliadas separadamente. No cenário alternativo 3, a incorporação das duas formas farmacêuticas foi avaliada simultaneamente, sendo considerada uma maior taxa de difusão para a solução oral do que comprimido orodispersível, uma vez que especialistas opinaram que seria esperada menor facilidade de uso com o comprimido orodispersível que exige que o paciente mantenha o comprimido na boca até dissolução.

Tabela 3. *Market share* do cenário atual e alternativos 1, 2 e 3 utilizado na análise de impacto orçamentário.

Cenário referência	2025	2026	2027	2028	2029
memantina comprimido	100%	100%	100%	100%	100%
memantina solução oral OU comprimido orodispersível	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário alternativos 1 e 2	2025	2026	2027	2028	2029
memantina comprimido	80%	70%	60%	40%	20%
memantina solução oral OU comprimido orodispersível	20%	30%	40%	60%	80%
Cenário alternativo 3	2025	2026	2027	2028	2029
memantina comprimido	85%	70%	55%	40%	25%
memantina solução oral	10%	20%	30%	40%	50%
Memantina comprimido orodispersível	5%	10%	15%	20%	25%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

Custos

Foram considerados no modelo, exclusivamente os custos envolvendo a tecnologia, a partir das informações posológicas diárias e anuais. Essas informações foram associadas aos valores praticados em território nacional para as especialidades farmacêuticas, conforme informações coletadas junto ao Banco de Preços em Saúde (21) ou CMED, PMVG 18% (15), sendo considerado aquele com menor custo; permitindo a estimativa de custo por unidade posológica e custo anual do tratamento por paciente.

Tabela 4. Preços e custos das apresentações de memantina.

Dose comprimido ou ml padrão	Comp ou ml/dia	Comp ou ml/ano	Preço/comp ou ml (R\$)	Custo/ano (R\$)
Comp. 10mg	2	730	0,12	86,10
Solução 10mg/mL	2	730	2,46	1.795,40
Comp orodispers. 10mg	2	730	0,17	124,10

Fonte: Elaborado considerando Banco de Preços em Saúde, exceto para solução 10mg/mL, quando foi considerado PMVG 18% conforme CMED (21).

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística unidirecional para avaliar a variação do custo acumulado em cinco anos foi apresentada em diagrama de tornado. Para variações dos parâmetros indisponíveis nas fontes consultadas, foi aplicada a magnitude de $\pm 15\%$. Além disso, uma análise considerando abordagem epidemiológica para estimativa da população elegível é apresentada como análise complementar.

Validação

Segundo diretrizes de boas práticas de modelagem (22,23), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

6.2 Resultados

Considerando demanda aferida combinada à demanda epidemiológica, observa-se que a possível incorporação da memantina solução oral, comprimido orodispersível ou ambas as formas farmacêuticas no SUS pode gerar um impacto orçamentário incremental de R\$ 239 milhões, R\$ 5,3 milhões e R\$ 158 milhões em cinco anos, respectivamente (Tabelas 5, 6 e 7, Figuras 2, 3 e 4).

Tabela 5. Resultado do cenário referência, alternativo 1 e impacto orçamentário incremental.

	Custos (R\$)					Acumulado em 5 anos
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
ATUAL						
Memantina comprimido	R\$ 3.652.543	R\$ 4.253.938	R\$ 4.855.333	R\$ 5.456.728	R\$ 6.058.123	R\$ 24.276.664
Memantina solução oral	R\$ 0					
ALTERNATIVO 1						

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 17

Memantina comprimido	R\$ 2.922.041	R\$ 2.977.774	R\$ 2.913.169	R\$ 2.182.701	R\$ 1.211.645	R\$ 12.207.330
Memantina solução oral	R\$ 15.224.670	R\$ 26.598.288	R\$ 40.478.232	R\$ 68.238.119	R\$ 101.012.452	R\$ 251.551.761
Total	R\$ 18.146.711	R\$ 29.576.062	R\$ 43.391.400	R\$ 70.420.820	R\$ 102.224.097	R\$ 263.759.091
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL	R\$ 14.494.168	R\$ 25.322.124	R\$ 38.536.068	R\$ 64.964.093	R\$ 96.165.975	R\$ 239.482.427

Fonte: elaboração própria.

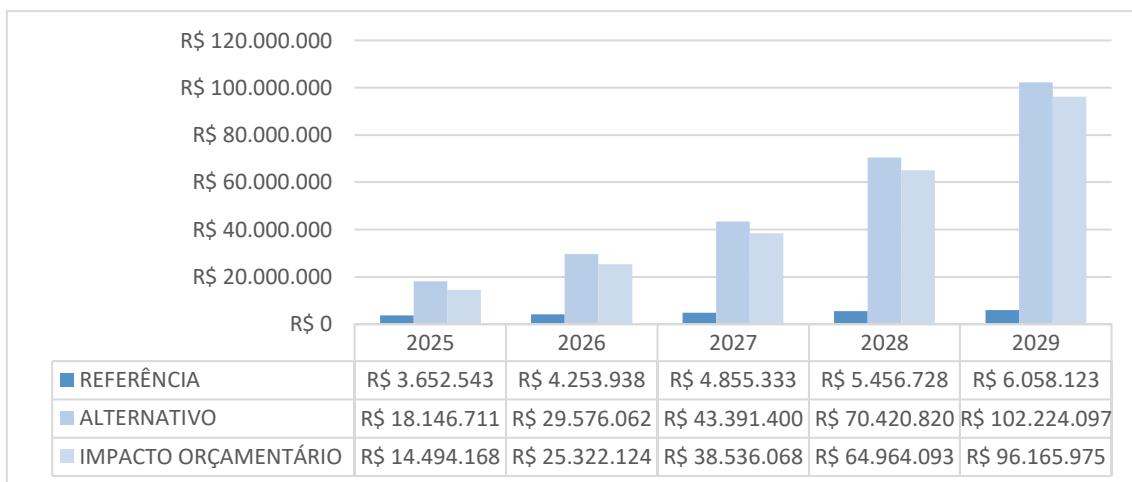


Figura 2. Comparação entre o cenário referência, alternativo 1 e impacto orçamentário.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 6. Resultado do cenário referência, alternativo 2 e impacto orçamentário incremental.

	Custos (R\$)					Acumulado em 5 anos
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
ATUAL						
Memantina comprimido	R\$ 3.652.543	R\$ 4.253.938	R\$ 4.855.333	R\$ 5.456.728	R\$ 6.058.123	R\$ 24.276.664
Memantina comp. orodispers.	R\$ 0					
ALTERNATIVO 2						
Memantina comprimido	R\$ 2.922.041	R\$ 2.977.774	R\$ 2.913.169	R\$ 2.182.701	R\$ 1.211.645	R\$ 12.207.330
Memantina comp. orodispers.	R\$ 1.052.368	R\$ 1.838.542	R\$ 2.797.959	R\$ 4.716.793	R\$ 6.982.238	R\$ 17.387.899
Total	R\$ 3.974.409	R\$ 4.816.315	R\$ 5.711.127	R\$ 6.899.494	R\$ 8.193.884	R\$ 29.595.229
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	R\$ 321.866	R\$ 562.377	R\$ 855.794	R\$ 1.442.766	R\$ 2.135.761	R\$ 5.318.565
INCREMENTAL						

Fonte: elaboração própria.

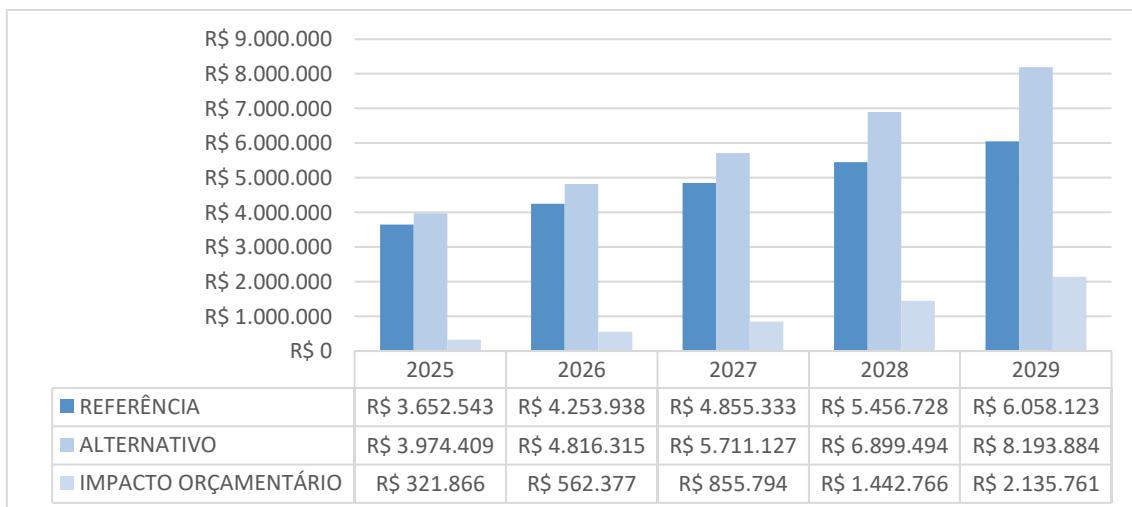


Figura 3. Comparação entre o cenário referência, alternativo 2 e impacto orçamentário.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 7. Resultado do cenário referência, alternativo 3 e impacto orçamentário incremental.

	Custos (R\$)					Acumulado em 5 anos
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
ATUAL						
Memantina comprimido	R\$ 3.652.543	R\$ 4.253.938	R\$ 4.855.333	R\$ 5.456.728	R\$ 6.058.123	R\$ 24.276.664
Memantina solução oral	R\$ 0					
Memantina comp. orodispers.	R\$ 0					
ALTERNATIVO 3						
Memantina comprimido	R\$ 3.104.658	R\$ 2.977.774	R\$ 2.670.426	R\$ 2.182.701	R\$ 1.514.513	R\$ 12.450.073
Memantina solução oral	R\$ 7.612.335	R\$ 17.732.790	R\$ 30.359.571	R\$ 45.492.678	R\$ 63.132.109	R\$ 164.329.484
Memantina comp. orodispers.	R\$ 263.092	R\$ 612.806	R\$ 1.049.266	R\$ 1.572.223	R\$ 2.181.926	R\$ 5.679.312
Total	R\$ 10.980.085	R\$ 21.323.370	R\$ 34.079.263	R\$ 49.247.602	R\$ 66.828.549	R\$ 182.458.869
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO						
RIO	R\$ 7.327.542	R\$ 17.069.432	R\$ 29.223.930	R\$ 43.790.874	R\$ 60.770.426	R\$ 158.182.205
INCREMENTAL						

Fonte: elaboração própria.

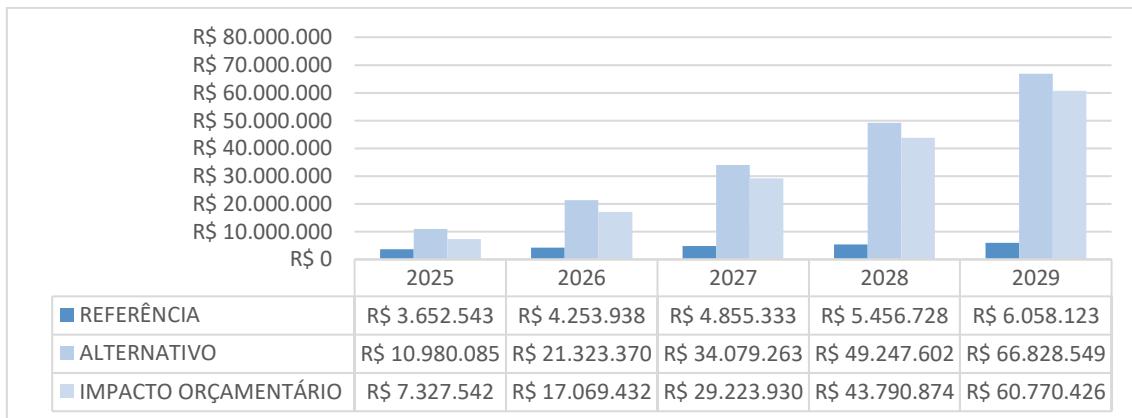


Figura 4. Comparação entre o cenário referência, alternativo 3 e impacto orçamentário.
Fonte: elaboração própria.

O gráfico de tornado foi realizado para o cenário alternativo 3, permitindo verificar que a variável que mais influenciou na análise foi o preço da memantina em solução oral, resultando em uma variação de impacto orçamentário em cinco anos de R\$ 133,5 milhões a R\$ 182,8 milhões (Figura 5). Para esse cenário também foi realizada análise considerando população elegível estimada por abordagem epidemiológica, que resultou em um impacto acumulado em cinco anos de R\$ 2,1 bilhões.

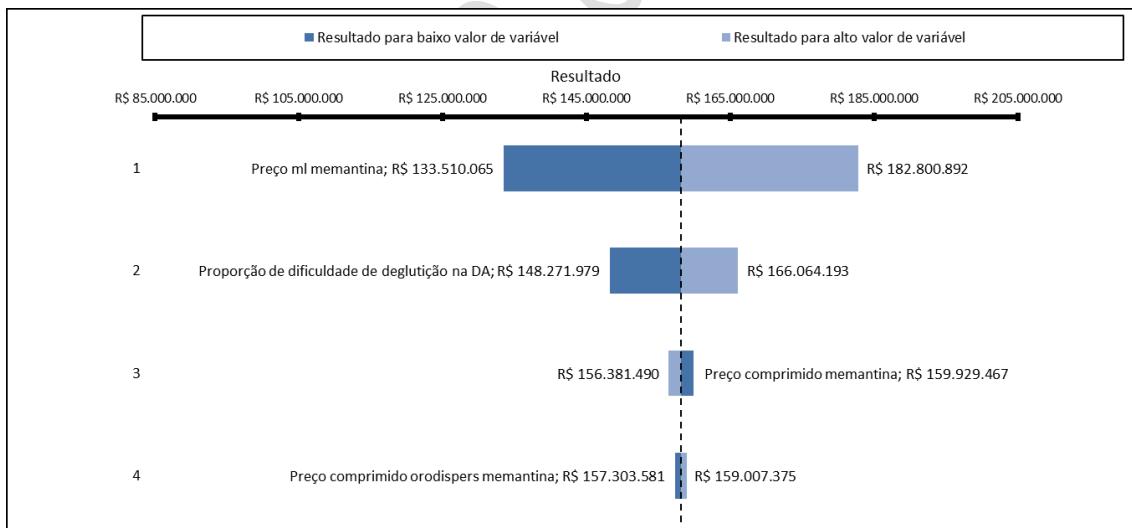


Figura 5. Variáveis que mais influenciaram no impacto orçamentário acumulado em cinco anos.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** DA: doença de Alzheimer.

7. ACEITABILIDADE

Considerando a forma farmacêutica, memantina solução oral ou comprimido orodispersível pode ter melhor aceitabilidade pelo paciente com disfagia e, consequentemente, pelos cuidadores e profissionais de saúde por contribuir com a adesão e evitar necessidade de clivagem, maceração ou preparo de soluções a partir do comprimido. Entre a solução oral e comprimido orodispersível especialistas opinaram que é esperada maior facilidade de uso com a solução, uma vez que o comprimido orodispersível exige que o paciente mantenha o comprimido na boca até dissolução.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Memantina solução oral e memantina comprimido orodispersível possuem registros válidos até junho de 2027 e dezembro de 2029, respectivamente. Os medicamentos são fornecidos em apresentações que não exigem preparo e cuja administração oral pode ser facilmente aprendida pelos pacientes e cuidadores. Além disso, não se espera dificuldades adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica na programação, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração das tecnologias que comprometeria o acesso e acessibilidade às terapias por limitações da implementação ou viabilidade técnico-operacional. Similarmente ao que ocorre com memantina comprimido disponível atualmente no SUS, o monitoramento da resposta terapêutica é recomendado, o que pode ser feito clinicamente e com avaliações laboratoriais e não laboratoriais disponíveis no SUS.

9. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 51/2024 esteve aberta durante o período de 12/07/2024 a 22/07/2024 e recebeu duas inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante relatou que é o cuidador principal de sua mãe, que foi diagnosticada com bipolaridade, em 1991, após alguns episódios de euforia. Ela costumava ser uma pessoa bastante criativa, dinâmica e assertiva, e assim viveu até então. Desde o diagnóstico da bipolaridade, ela não aceitava muito bem seu tratamento, e passou a ser internada com frequência em instituições psiquiátricas. Após dez anos do diagnóstico, em 2001, ela começou a aceitar melhor o tratamento e pôde voltar a viver em sua casa, sozinha, administrando sozinha seus medicamentos.

Em 2015, a mãe do representante começou a reclamar de uma dor muito forte no quadril, causada por uma artrose isquiofemoral, e pouco depois ela começou a apresentar episódios de esquecimentos e paranoias, como quando encontrava objetos por sua casa e não se lembrar de que ela mesma os havia organizado. Com frequência, achava que pessoas estranhas tinham entrado em sua casa e tirado objetos, documentos e dinheiro. Esse problema de memória a levou a não manter mais uma organização para a administração de seus medicamentos e teve de ser novamente internada. Após essa internação, a família decidiu que ela não deveria mais morar sozinha e, desde então, passou a viver com ele, seu filho.

Os episódios de esquecimento eram atribuídos a bipolaridade, só que mesmo com o tratamento dessa condição de saúde ajustados, em 2017 os eventos de perda de memória pioraram. Sempre achava que estava em outra cidade, perdia documentos, esquecia panelas no fogo e chegou até mesmo a não reconhecer seu filho. A partir disso, pediram para que o psiquiatra solicitasse um exame neuropsicológico, no qual foi constatado a doença de Alzheimer. Assim, desde o início já foi iniciado o tratamento com a memantina, num primeiro momento com uma dosagem de 10 mg por dia, e depois passou para 20 mg por dia.

O participante narrou que o uso da memantina foi muito bom na vida de sua mãe, que em uma semana ela já tinha recobrado a clareza mental, já estava com autonomia e produtiva novamente. Contudo, o medicamento era bem oneroso, em torno de R\$ 500,00 por mês, e para conseguir adquirir, acabava comprando de diversos fabricantes e percebia que nem todos tinham o mesmo efeito. Relatou não saber que nessa época a memantina já estava sendo fornecida pelo SUS.

Em 2023, sua mãe teve uma piora muito acentuada da artrose, que segundo seu psiquiatra, levou a uma piora nos sintomas do Alzheimer, com danos em sua memória, raciocínio e motricidade, apesar de ela ainda fazer uso da memantina. Atualmente, precisa ajudá-la a ficar em pé, a se sentar na cadeira de rodas, ir ao banheiro. Contou que sua mãe perdeu força e precisão em todos os movimentos dela e, com isso, começaram também problemas de deglutição. O participante relatou que devido as diferentes enfermidades, ela precisa fazer uso de muitos medicamentos, fazendo uso de em torno de sete comprimidos na parte da noite, além de eventuais antibióticos quando tem alguma infecção. Sua mãe sente dor conforme vai engolindo os comprimidos, ou quando se alimenta ou toma água. Às vezes ela acaba ficando muito tempo com o comprimido na boca, o que deixa um gosto amargo. Às vezes o comprimido sai da boca e se perde. Com o problema da dificuldade de deglutição, sua mãe teve uma redução do apetite, aumentando a necessidade de usar mais medicamentos em comprimidos.

O participante mencionou que a saúde dos cuidadores e familiares dos pacientes de Alzheimer também fica comprometida. Relatou que o ideal seria toda pessoa com disfagia, ter uma solução oral com todos os medicamentos necessários, como uma solução personalizada. Indicou que seria melhor do que o comprimido orodispersível, que

também teria o risco de engasgo. Assim, considera que a memantina em sua versão líquida poderia ser uma forma de contornar o problema de sua mãe.

Ao ser questionado se sua mãe já fez uso da memantina líquida, de forma particular, informou que nunca haviam indicado o uso dessa apresentação e seria necessária uma receita médica especificando essa versão para a aquisição.

10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em agosto de 2023 por *memantine/memantina* foi encontrada avaliação do NICE (Inglaterra) para o medicamento (Quadro X). Não foram encontradas menções à memantina em solução oral nas pesquisas realizadas em SMC (Escócia), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e INFARMED (Portugal).

Quadro 3. Recomendações de agências de ATS para memantina solução oral.

INSTITUIÇÃO	PARECER/RECOMENDAÇÃO
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	O NICE desde 2018, recomenda o uso da memantina como opção terapêutica na doença de Alzheimer para pacientes com quadro moderado e grave da doença e que apresentam contraindicação aos inibidores da acetilcolinesterase, sendo que a memantina solução oral é citada como uma das opções terapêuticas disponíveis (24).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que a possível incorporação da memantina solução oral, comprimido orodispersível ou ambas as formas farmacêuticas no SUS pode gerar um incremento de R\$ 239 milhões, R\$ 5,3 milhões e R\$ 158 milhões em cinco anos, respectivamente. Em análise de sensibilidade determinística, a variável que mais influenciou o impacto orçamentário acumulado foi o preço da memantina solução oral, resultando em uma variação de R\$ 133,5 a R\$ 182,8 milhões em cinco anos para a análise que considera a incorporação das duas formas farmacêuticas.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia oito de novembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a não incorporação da memantina solução oral e comprimido orodispersível, devido ao custo superior das apresentações em avaliação, em comparação ao comprimido revestido, com consequente impacto orçamentário elevado. A Conitec irá oficiar as empresas detentoras de registro no Brasil para envio de propostas de preços.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 24

13. REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. Special Report: Race, Ethnicity and Alzheimer's in America. *Alzheimers & Dementia* [Internet]. 2021 [citado 24 de setembro de 2023];17(3). Disponível em: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2021.pdf>
2. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Medical Clinics of North America*. março de 2019;103(2):263–93.
3. Nichols E, Szoek CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. janeiro de 2019;18(1):88–106.
4. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 4 de fevereiro de 2020;73(3):1157–66.
5. Feter N, Leite JS, Caputo EL, Cardoso RK, Rombaldi AJ. Who are the people with Alzheimer's disease in Brazil? Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Aging. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2021;24.
6. Tsoi KKF, Chan JYC, Leung NWY, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc*. setembro de 2016;17(9):863.e1-863.e8.
7. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. março de 2015;18(5).
8. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 10 de abril de 2015;10(4):e0123289.
9. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurological Sciences*. 22 de setembro de 2015;36(9):1633–41.
10. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 25 de junho de 2015;22(6):889–98.
11. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. dezembro de 2015;23(12):1234–49.
12. Easterling CS, Robbins E. Dementia and Dysphagia. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2008;29(4).
13. APSEN FARMACÊUTICA S/A. Bula do Profissional: Alois® solução oral. 2020.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.

15. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
17. Bertola L, Suemoto CK, Aliberti MJR, Gomes Gonçalves N, Pinho PJ de MR, Castro-Costa E, et al. Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment No Dementia in a Large and Diverse Nationally Representative Sample: The ELSI-Brazil Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2023;78(6).
18. Ferretti C, Sarti FM, Nitrini R, Ferreira FF, Brucki SMD. An assessment of direct and indirect costs of dementia in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(3).
19. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Vol. 7, *Nature Reviews Neurology*. 2011.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Sabeis - Sala Aberta de Inteligência em Saúde [Internet]. 2023 [citado 28 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://sabeis-ats.shinyapps.io/painel/>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
22. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. setembro de 2012;15(6):843–50.
23. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.
24. National Institute for Health and Care Excellence- NICE. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [Internet]. 2018 [citado 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng97

APÊNDICE 1 - PATENTES DO MEDICAMENTO CLORIDRATO DE MEMANTINA

Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e à formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 09 de julho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

Cortellis e Orange book: ["memantine hydrochloride"]

Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.

INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Patentes

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
PI0607017	Composição farmacêutica compreendendo memantina e donezepil, e seu uso para o tratamento de condições relacionadas ao SNC	Adamas Pharmaceuticals INC. (US)	06/04/2026

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 27

para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências bibliográficas

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 19 jul. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 19 jul. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 19 jul. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 19 jul. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 19 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**