



Brasília, DF | Maio de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 976

Donepezila

para pacientes com doença de Alzheimer grave

2025 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)

Francino Machado de Azevedo Filho – UATS/HAOC

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupinã Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

Relatório (patente)

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

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

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

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 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 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 em Saúde (DGITS) 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. Forest plot de metanálise do desfecho cognição.	22
Figura 2. <i>Forest plot</i> de metanálise do desfecho capacidade funcional.	22
Figura 3. Forest plot de metanálise do desfecho eventos adversos.....	23
Figura 4. Modelo conceitual de Markov.....	30
Figura 5. Estimativa da população usurária de memantina com diagnóstico de doença de Alzheimer, baseada na demanda aferida.	34
Figura 6. Comparação entre cenário atual e cenários propostos.....	37
Figura 7 - Outras tecnologias para o tratamento da condição de saúde, segundo os participantes da CP nº 81/2024.	46
Figura 8 - Mapa temático das contribuições recebidas referentes à Consulta Pública nº 81/2024 - Donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	14
Quadro 2. Preços das tecnologias no Brasil.....	17
Quadro 3. Custos mensal e anual do tratamento por paciente.	17
Quadro 4. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	18
Quadro 5. Caracterização dos estudos incluídos na metanálise <i>pairwise</i> de pacientes com DA grave.	20
Quadro 6. League table de comparação indireta para pacientes com DA moderada-grave.....	23
Quadro 7. Qualidade da evidência para metanálise direta de pacientes com DA grave.	25
Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência para desfecho cognição para pacientes com DA moderada-grave.....	26
Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência para desfecho eventos adversos para pacientes com DA moderada-grave. .	26
Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	28
Quadro 11. Valores de custo individual dos medicamentos utilizados no modelo econômico.....	29
Quadro 12. Valores de custo individual dos serviços de saúde para tratamento do paciente.....	30
Quadro 13. Número de pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer, usuários de memantina no Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 2018 a 2023.	33
Quadro 14. Projeção da população utilizada no modelo de impacto orçamentário para os anos de 2025 a 2028 por abordagem epidemiológica.	34
Quadro 15. População estimada no modelo de impacto orçamentário para os anos de 2025 a 2028 por abordagem epidemiológica.	35

Quadro 16. Projeção da população utilizada no modelo de impacto orçamentário.	35
Quadro 17. Custos utilizados no modelo.	36
Quadro 18. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.	37
Quadro 19. Avaliações de agências internacionais de ATS.	41
Quadro 20 - Argumentos favoráveis à incorporação da donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer ao SUS, presentes nas contribuições recebidas e analisadas da CP nº 81/2024.	45
Quadro 21 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 81/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.	46
Quadro 22 - Trechos ilustrativos sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias para o tratamento da doença de Alzheimer, segundo as contribuições recebidas e analisadas da CP nº 81/2024.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos participantes e estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise em rede.	19
Tabela 2. Resultados da meta-análise em rede para eventos adversos entre pacientes com DA moderada-grave.	24
Tabela 3. Resultados da meta-análise em rede adicional para eventos adversos entre pacientes com DA moderada-grave.	24
Tabela 4. Resultados da análise principal de custo-efetividade.	32
Tabela 5. Resultado do impacto orçamentário para o cenário conservador por demanda aferida.	38
Tabela 6. Resultado resumido do impacto orçamentário para o cenário conservador por demanda epidemiológica.	39
Tabela 7. Caracterização geral dos respondentes que enviaram contribuições na Consulta Pública nº 81/2024.	44

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3	RESUMO EXECUTIVO	10
4	INTRODUÇÃO	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
4.2	Tratamento recomendado	14
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
5.1	Características gerais	14
5.2	Preços e custo da tecnologia	17
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1	Efeitos desejáveis	19
6.2	Efeitos indesejáveis	23
7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	25
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	27
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	28
9.1	Métodos	28
9.2	Resultados	32
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
10.1	Métodos	33
10.2	Resultados	37
11	ACEITABILIDADE	39
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	40
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	41
15	PERSPECTIVA DO PACIENTE	42
16	CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43
18	CONSULTA PÚBLICA	43
18.3	Contribuições para o tópico evidências científicas	48
18.4	Contribuições para o tópico estudos econômicos	48
19	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	48
20	DECISÃO FINAL	49
21	REFERÊNCIAS	50

APÊNDICE 1. Métodos da síntese de evidências clínicas.	54
APÊNDICE 2. Processo de seleção dos estudos da <i>overview</i> de revisões sistemáticas.....	66
APÊNDICE 3. Lista de estudos excluídos na elegibilidade	67
APÊNDICE 4. Processo de seleção dos estudos da atualização da revisão sistemática selecionada (busca por estudos primários).	69
APÊNDICE 5. Estudos primários excluídos na elegibilidade	70
APÊNDICE 6. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas elegíveis	71
APÊNDICE 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática selecionada para análise cognição	74
APÊNDICE 9. Probabilidade de mortalidade ajustada por tecnologias, usadas em cada ciclo do modelo econômico.....	75
APÊNDICE 10. Parâmetros para análise de sensibilidade probabilística.....	76
APÊNDICE 11. Gráficos das análise de sensibilidade probabilística da avaliação econômica	76
APÊNDICE 12. Gráficos das análise de sensibilidade determinística da avaliação econômica.....	77
APÊNDICE 13. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.....	77
APÊNDICE 14. Gráfico das análises de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.....	78
APÊNDICE 15. Análise de sensibilidade determinística da análise de custo-minimização.....	78
APÊNDICE 16. Impacto orçamentário do cenário agressivo e considerando demanda aferida.	79
APÊNDICE 17. Impacto orçamentário do cenário conservador e considerando demanda epidemiológica.	80
APÊNDICE 18 PATENTES.....	81

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da **donepezila** para o tratamento de adultos com doença de Alzheimer grave no Sistema Único de Saúde (SUS) demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. O tratamento com donepezila já é preconizado no PCDT vigente para adultos com doença de Alzheimer leve a moderada. Trata-se, portanto, de uma avaliação de ampliação de uso da tecnologia. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são avaliar a eficácia, segurança, eficiência e viabilidade econômica do tratamento com donepezila para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Donepezila

Indicação: Adultos sintomáticos da demência de Alzheimer grave.

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

Introdução: A donepezila é um inibidor de acetilcolinesterase com indicação em bula para tratar efeitos comportamentais e cognitivos da doença de Alzheimer (DA), sendo o único representante da classe com indicação para todos os estágios da doença. Seu efeito de inibição seletiva e reversível da enzima acetilcolinesterase potencializa a transmissão colinérgica, produzindo melhora dos sinais e sintomas, incluindo: apatia, agressividade, confusão, cognição e psicose. Atualmente, a donepezila está incorporada ao SUS para o tratamento de doença de Alzheimer leve e moderada. Já para pacientes com DA que progridem ou são diagnosticados com a doença moderadamente grave, é indicada apenas a memantina.

Pergunta de pesquisa: Em pacientes com doença de Alzheimer grave o tratamento com donepezila isolado ou associado à memantina é mais eficaz que memantina isolada ou placebo?

Síntese das evidências científicas: Metanálise *pairwise* demonstrou que em pacientes graves o tratamento com donepezila isolada é mais eficaz do que com placebo para ganhos de cognição (DM = 5,84 – IC 95% 3,84 - 7,84 e IP 3,49 - 15,17) e capacidade funcional (DM = 1,40 – IC 95% 1,26-1,51 e IP 0,67-2,12). Ademais, evidência indireta (pacientes moderados-graves) revelou que a abordagem combinada com donepezila+memantina é mais eficaz que o tratamento monoterápico com memantina (DMP=1,62, IC 95%: 0,70 a 2,54), e do que a abordagem isolada com donepezila (DMP=1,40, 95% CI: 0,52 a 2,27), para ganhos cognitivos medidos por meio do mini-exame do estado mental.

Avaliação econômica: Para um horizonte de 14 anos, equivalente a *lifetime*, o tratamento combinado livremente de donepezila + memantina foi associado a um maior benefício quando comparado à memantina isolada (em ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho 0,74) e custo total de tratamento de R\$ 9.307 para combinação livre de donepezila + memantina, apresentando razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.187 para cada QALY ganho. Dessa forma, observa-se que a combinação livre entre donepezila e memantina pode ser custo-efetiva para o SUS. As análises de sensibilidade probabilísticas indicam que em 100% das simulações os tratamentos contendo donepezila podem ser custo-efetivos para o SUS e as análises determinísticas mostraram que os parâmetros mais influentes foram o preço da combinação livre entre donepezila e memantina, mortalidade no grupo tratado com memantina, mortalidade no grupo tratado com donepezila mais memantina, custo do tratamento com memantina isolada, entretanto, em nenhum dos extremos de variação as RCEI ultrapassaram o valor de referência de custo-efetividade do SUS. A custo-minimização mostrou que a preferência da donepezila a memantina leva a redução de custo de -R\$ 65,70 por paciente no SUS.

Análise de impacto orçamentário: Considerando um horizonte temporal de cinco anos, utilizando demanda aferida (9,5 a 15,7 mil indivíduos nos cinco anos) e estimando um *market share* variando de 10% a 70% para os tratamentos contendo donepezila, a análise demonstrou que a incorporação da donepezila combinada livremente com memantina pode gerar uma economia ou incremento de custo, à depender do cenário de incorporação. Em uma análise que considerou a incorporação das tecnologias simultaneamente, foi identificado incremento de R\$ 1.052.968 em cinco anos, variando R\$ - 2,8 a 4,2 milhões a depender dos preços de memantina.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: não foram identificadas tecnologias no horizonte para compor o tratamento de pessoas com diagnóstico de Doença de Alzheimer grave.

Recomendações de agências internacionais de ATS: A donepezila para tratamento de pacientes com doença de Alzheimer grave é recomendado pelo NICE (terapia combinada), não foi avaliada pela CAD (antigo CADTH) e recomendado pelo SMC para pacientes com quadro leve a moderadamente grave.

Perspectiva do paciente: A chamada pública nº 50/2024 esteve aberta de 02/07/2024 a 22/07/2024 e apenas uma pessoa se inscreveu. No relato, a participante mencionou que sua mãe viveu com a doença de Alzheimer por dez anos e ainda estava num estágio bastante funcional, considerando-se a progressão do quadro e a perda de sua independência para as atividades diárias. Fez uso da donepezila desde o diagnóstico até o final da vida, porém, na medida em que ela avançou nos

estágios da doença, perdendo outras funcionalidades e ampliando o quadro de complicações comportamentais, foi associada a memantina ao tratamento.

Considerações finais: A síntese de evidência clínica demonstrou que em pacientes graves o tratamento com donepezila associado à memantina é preferível ao tratamento isolado com memantina e/ou placebo, considerando-se os ganhos de cognição e capacidade funcional. A análise de custo-efetividade apontou que considerando o limiar de custo-efetividade adotado no SUS, os tratamentos a base de donepezila são custo-efetivos. A análise de impacto orçamentário, revelou que a depender do tratamento incorporado pode-se observar redução de custos (donepezila monoterapia) e aumento de custos (donepezila combinada a memantina).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 134ª reunião ordinária da Conitec realizada no dia três de outubro de 2024, deliberaram, por unanimidade, pela incorporação da donepezila em monoterapia, devido à economia gerada para o Sistema Único de Saúde (SUS). Adicionalmente, foram desfavoráveis a incorporação da combinação livre donepezila + memantina, fundamentando tal decisão no argumento de que a evidência é proveniente de uma evidência indireta.

Consulta pública: Durante a Consulta Pública nº 81, realizada entre os dias 22 de novembro e 11 de dezembro de 2024 foram recebidas 14 contribuições, sendo 13 analisadas, pois uma se referia a outro tema. Das contribuições consideradas na análise, 92% manifestaram-se favoravelmente à incorporação da donepezila para a doença de Alzheimer grave. Entre os principais argumentos favoráveis à incorporação da donepezila, estão a eficácia associada à redução da progressão da doença e à melhoria dos sintomas; o alto custo do medicamento; e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A diminuição da progressão da doença destacou-se como efeito positivo e facilidade da tecnologia avaliada. Sobre os efeitos negativos e dificuldades, grande parte dos respondentes indicou não ter dificuldades com o uso da donepezila. Contudo, foram citados a piora dos sintomas após a necessidade de suspensão do medicamento e os eventos adversos, como perda de peso e sintomas gastrointestinais. Já sobre a experiência com outras tecnologias para o tratamento da doença de Alzheimer grave, a eficácia foi referida como efeito positivo, principalmente para o uso da memantina. A eficácia reduzida e os eventos adversos gastrointestinais foram citados como efeitos negativos. As contribuições recebidas para o tópico de evidências científica reconheciam os ganhos clínicos da tecnologia incorporada, reforçavam a importância da individualização do tratamento e apontavam a necessidades de mais estudos sobre o tema. Não foram apresentadas contribuições quanto a estudos econômicos.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, na 137ª Reunião Ordinária, no dia 13 de fevereiro de 2025, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da donepezila para pacientes com doença de Alzheimer grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação inicial desfavorável à incorporação da terapia combinada com memantina foi revisada pelo plenário e modificada para favorável. A revisão da recomendação ocorreu em função de uma análise mais detalhada sobre o tratamento na população incluída nos estudos em que a associação entre memantina e donepezila foi avaliada, considerando também que o Ministério da Saúde preconizava o uso da associação em indivíduos diagnosticados com a forma moderada da doença. Nesse sentido, considerando que a população incluída nesses estudos era composta por pacientes com a forma moderada a grave da doença e que para pacientes que já fazem o uso da combinação na fase moderada poderia ser prejudicial a retirada em fases mais graves da doença, de acordo com as especialistas médicas presentes na reunião, mantendo-se a coerência clínica do tratamento, emitiu-se recomendação favorável à incorporação da donepezila em monoterapia ou associada à memantina para tratamento da forma grave da doença. Foi assinado o registro de deliberação 973/2025.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a donepezila para pacientes com doença de Alzheimer grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União número 90, seção 1, página 102, em 15 de maio de 2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço Cmed	PMVG 18%: R\$ 1,51 por comprimido de 5 mg (consulta em 02/2025) PMVG 18%: R\$ 1,51 por comprimido de 10 mg (consulta em 02/2025)
Preço final para incorporação	Não houve proposta de desconto por parte do fabricante. Donepezila 5 mg R\$ 0,11 por comprimido Donepezila 10 mg R\$ 0,13 por comprimido
Diferença em relação ao preço CMED 18%	Donepezila 5 mg: R\$ 1,40 (92,7%) Donepezila 10 mg R\$ 1,38 (91,3%)
Custo anual de tratamento por paciente	365 Comprimido de 10 mg: R\$ 47,45
RCEI final (para associação entre donepezila e memantina)	Cenário com a associação entre donepezila e memantina: R\$ 2.351,00
Resultado custo-minimização (donepezila vs. memantina)	Incorporação da donepezila associada a economia de R\$ 65,70
População estimada	Abordagem aferida combinada a epidemiológica: 2025: 6.411; 2026: 7.358; 2027: 8.305; 2028: 9.252; 2029: 10.199
Impacto orçamentário incremental	Cenário conservador de incorporação da donepezila em combinação livre com a memantina (abordagem aferida combinada com epidemiológica): 2025: R\$ 1.066.535; 2026: R\$ 2.774.089; 2027: R\$ 4.617.753; 2028: R\$ 6.603.474; 2029: R\$ 8.735.261. Acumulado em cinco anos: R\$ 23.797.112.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva, na qual pacientes normalmente perdem capacidade cognitiva, apresentam dificuldades para realizar atividades de vida diárias (AVDs), com possibilidade de associação com problemas comportamentais e/ou neuropsiquiátricos¹.

O processo degenerativo na DA é causado pela hiperprodução e/ou diminuição do *clearance* e consequente acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β) nos tecidos cerebrais acometidos, bem como de emaranhados neurofibrilares (ENFs) de proteína tau; acompanhados por alterações homeostáticas associadas ao colapso do citoesqueleto neuronal. Geralmente, a proteína precursora do amiloide (APP) é clivada pela enzima α -secretase (ADAM-10) gerando peptídeos solúveis (APPs). Na DA ocorre clivagem alternativa e sequencial pelas secretases β (BACE-1) e γ , gerando peptídeos A β insolúveis que se agregam e depositam no espaço extracelular, desencadeando cascata de eventos patológicos que culminam na morte neuronal e formação das placas senis ou neuríticas (PNs). De outro modo, os ENFs são depósitos intracelulares compostos por proteína tau hiperfosforilada. Normalmente, a proteína tau é responsável pela manutenção da integridade dos microtúbulos intraneuronais, função que se perde com o processo de hiperfosforilação².

Estimativas internacionais apontam que mais de 30 milhões de pessoas vivem com DA em todo o mundo, representando 22% da população com idade maior ou igual a 50 anos³. A prevalência padronizada por idade foi cerca de 1,17 vezes mais alta em mulheres do que em homens. Em revisão sistemática com meta-análise, observou-se que 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, até 3.572 a cada 10.000 nas idades de 90 a 99 anos. Estima-se que o número de pessoas com demência duplica a cada cinco anos de idade.

No Brasil, entre 1990 e 2016, houve aumento de 5,2% na taxa de prevalência ajustada por idade. Em um estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil) foram identificados 82 indivíduos (0,75%; IC 95%: 0,58 a 0,98) que relataram ter diagnóstico de doença de Alzheimer entre 9.412 participantes entrevistados⁴⁻⁶.

Os fatores de risco reconhecidos para DA são ambientais e genéticos. Os ambientais incluem baixa escolaridade, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, sedentarismo, traumatismo craniano, depressão, tabagismo, perda auditiva, isolamento social e estão mais relacionados às DA de início tardio ou DA senil^{7,8}.

Do ponto de vista genético, destacam-se as mutações responsáveis pelas formas autossômicas dominantes da DA, que são relativamente raras, tem início precoce, antes dos 65 anos (DA pré-senil) e forte associação com mutações nos genes da proteína precursora do amiloide^{2,9}.

A manifestação clínica da DA inicia-se com amnésia típica, com dificuldade predominante da memória episódica associada a lesões degenerativas das estruturas temporais mediais. Os sintomas vão progredindo para a fase de demência, quando estes passam a interferir de forma substancial na autonomia do paciente e AVDs. A demência é o principal sintoma da DA e pode se apresentar nas formas leve, moderada e grave^{2,10}.

Sendo assim, de acordo com as evidências científicas, a DA é melhor conceituada como um contínuo biológico e clínico que abrange as fases pré-clínica (indivíduos clinicamente assintomáticos com evidência de patologia da DA) e clínica (sintomática) da DA. Em sentido mais amplo, um contínuo é definido como uma sequência na qual os elementos adjacentes (severidades) não são perceptivelmente diferentes uns dos outros, embora os extremos sejam distintos. Na DA, isto equivale à progressão da doença desde uma fase assintomática, através de um longo período pré-clínico durante o qual as alterações fisiopatológicas são refletidas pelo aumento da evidência de biomarcadores da doença, até à fase sintomática,

durante a qual as alterações dos biomarcadores continuam e os sintomas de comprometimento cognitivo e depois funcional tornam-se cada vez mais evidentes, com a eventual perda de independência e morte (AISEN)¹⁰.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento atual para DA no SUS é regulamentado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017), no qual se preconiza o uso de inibidores de acetilcolinesterase e memantina¹¹.

A donepezila, galantamina e rivastigmina são os inibidores da acetilcolinesterase preconizados atualmente para tratamento da DA no SUS e estão indicados para pacientes com escores de mini mental (MEEM) entre 12 e 24, em pacientes com mais de 4 anos de escolaridade, ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade, classificados com demência leve ou moderada. Adicionalmente, é preciso afastar outras doenças demenciais em idosos¹¹.

A memantina pode ser utilizada em monoterapia e/ou em associação aos inibidores de acetilcolinesterase. Em monoterapia está indicada para pacientes com demência grave e que apresentam MEEM com escore entre 5 e 11, para escolaridade maior que 4 anos, ou entre 3 e 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos. A associação de memantina com inibidores da acetilcolinesterase está indicada para pacientes com demência moderada e que apresentam MEEM entre 12 e 19, se escolaridade maior que 4 anos, ou entre 8 e 15, se escolaridade menor ou igual a 4 anos¹¹.

Dessa forma, no documento vigente, o tratamento com donepezila não consta como uma opção para início de tratamento nos casos em que os pacientes são diagnosticados com demência grave ou que progridem da forma moderada para grave. Apesar disso, é o único inibidor de acetilcolinesterase com registro em bula para esta fase da doença, havendo diretrizes nacionais e internacionais que recomendam a manutenção ou início de tratamento com donepezila, seja isolada ou combinada com memantina^{12,13}.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

No **Quadro 1** a seguir apresenta-se a ficha técnica do cloridrato de donepezila.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cloridrato de donepezila
Apresentação	Comprimidos revestidos de 5mg ou 10 mg de cloridrato de donepezila em embalagens com 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60 comprimidos.
Detentor do registro	Múltiplos
Fabricantes	Pfizer Brasil Ltda - 25000.018510/9798 Aché Laboratórios Farmacêuticos - 25351.860765/2018-80 CIMED Indústrias S.A - 25351.465069/2012-68 Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda - 25351.223523/2011-81 Fundação Ezequiel Dias Funed – 25351.223648/2011-64 Fundação para o Remédio Popular (FURP) – 25351.223528/2011-16 Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A – 25351.329220/2019-81 Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil – 25351.070516/2018-08 União Química Farmacêutica Nacional S/A - 25351.167999/2023-11 Eurofarma Laboratórios S.A – 25351.413723/2016-91

	Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda – 25351.230014/2017-53 Torrent do Brasil Ltda - 25351.706435/2008-78 Sun Farmacêutica do Brasil Ltda - 25351.397327/2018-71 Supera Farma Laboratórios - 25351.726475/2014-84 Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda - 25351.359308/2009-74 Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda – 25351.406610/2013-06 Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Limitada – 25351.324315/2020-42 Biolab Sanus Farmacêutica Ltda - 25351.059586/2022-83 EMS S/A – 25351.681671/2017-65 Geolab Indústria Farmacêutica S/A – 25351.001079/2015-01 Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Lta – 25351.584850/2022-12 Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda – 25351.065372/2022-46 Novartis Biociências S/A – 25351.174737/2020-61 Ranbaxy Farmacêutica Ltda – 25351.457252/2007-32 Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda - 25351.301607/2013-92
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento sintomático da demência de Alzheimer de intensidade leve, moderadamente grave e grave.
Indicação proposta	Doença de Alzheimer grave.
Posologia e Forma de Administração	Deve ser tomado por via oral, uma vez ao dia. Para pacientes que apresentam a forma moderada grave e/ou grave é recomendada a dose de 10 mg.
Patente	BR112015005117 (formulação; vigência prevista até 06/09/2033); BR112015013675 (formulação; vigência prevista até 12/12/2033); BR112016008356 (formulação; vigência prevista até 13/10/2034); BR112017012951 (formulação; vigência prevista até 18/12/2035); BR112019021366 (formulação; vigência prevista até 30/11/2038) e PI0607017 (formulação; vigência prevista até 06/04/2026)*

Fonte: ANVISA¹⁴, Bula do cloridrato de donepezila¹⁴. *Para mais informações, consultar o apêndice 18.

As contraindicações, advertências, precauções e eventos adversos foram adaptadas do texto da bula¹⁴¹⁵.

Contraindicações: O cloridrato de donepezila está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de donepezila, derivados de piperidina ou qualquer excipiente usado na formulação.

Advertências e Precauções:

Anestesia: cloridrato de donepezila, como um inibidor da colinesterase, pode exacerbar o relaxamento muscular tipo succinilcolina durante anestesia).

Condições cardiovasculares: devido a sua ação farmacológica, os inibidores da colinesterase podem ter efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca (p.ex., bradicardia). O potencial desta ação pode ser particularmente importante em pacientes com alteração do nó sinusal ou outras de condução cardíaca supraventricular, como bloqueio sinusal e atrioventricular.

Condições gastrointestinais: os colinomiméticos podem promover produção ácida gástrica. Portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal ativo ou ocultos, especialmente aqueles com maior risco de desenvolver úlceras, p.ex. aqueles com história de doença ulcerosa ou recebendo drogas anti-inflamatórias não esteroides concomitantes (AINEs). Estudos clínicos de cloridrato de donepezila em doses de 5 mg/dia a 10mg/dia não demonstraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença ulcerosa péptica ou sangramento gastrointestinal

Perda de peso: Em um estudo de pacientes com nível moderadamente grave a grave de doença de Alzheimer, 2,5% dos pacientes que permaneceram com dose diária de 10 mg/dia apresentaram perda de peso, sendo que 4,9% desses pacientes tiveram uma diminuição de peso $\geq 7\%$ em comparação ao seu peso base, no final do estudo.

Condições neurológicas: acredita-se que os colinomiméticos tenham certo potencial para causar convulsões generalizadas. Entretanto, tal situação pode ser também uma manifestação da doença de Alzheimer. Condições pulmonares: devido a suas ações colinomiméticas, os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM): existem casos muito raros de relatos pós-comercialização de síndrome neuroléptica maligna (SNM) em pacientes tratados com cloridrato de donepezila com ou sem medicamentos antipsicóticos concomitantes. SNM é uma condição potencialmente fatal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica (por ex. pulso ou pressão sanguínea irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca), consciência alterada e elevação dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK). Sinais adicionais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre alta inexplicável na ausência de manifestações clínicas adicionais de SNM, a terapia com cloridrato de donepezila deve ser descontinuada.

Rabdomiólise (Efeitos musculares): raros casos de rabdomiólise (incluindo insuficiência renal aguda) foram relatados em pacientes tratados com cloridrato de donepezila, particularmente nos dias após o início da dose e aumento da dose. A maioria destes casos ocorreu independente da ocorrência de síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Fertilidade, Gravidez e Lactação Gravidez: Os estudos, para avaliar o potencial teratogênico, conduzidos em ratas prenhes nas doses até cerca de 35 vezes a dose humana (com base no peso corpóreo) e em coelhas prenhes nas doses até aproximadamente 22 vezes a dose humana máxima testada (23 mg/dia) não revelaram evidências de potencial teratogênico. No entanto, em um estudo no qual ratas prenhes receberam aproximadamente 22 vezes a dose humana do dia 17 da gestação ao dia 20 pós-parto, houve pequeno aumento de natimortos e pequena diminuição da sobrevivência dos filhotes até o dia 4 pós-parto. Não foi observado efeito na dose seguinte mais baixa testada, aproximadamente 6,5 vezes a dose humana. Não há estudos adequados ou bem controlados em mulheres grávidas. O cloridrato de donepezila deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto. O cloridrato de donepezila é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: Não se sabe se o cloridrato de donepezila é excretado no leite humano e não existem estudos em mulheres lactantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: A demência pode causar comprometimento do desempenho da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Além disso, o cloridrato de donepezila pode causar fadiga, tontura e câibras musculares, principalmente ao iniciar ou aumentar a dose.

Eventos adversos:

- Doença de Alzheimer leve a moderadamente grave: Os eventos adversos mais comuns (frequência > 5% e duas vezes a frequência de placebo em pacientes recebendo 10 mg/dia) foram: diarreia, câimbra, fadiga, náusea, vômito e insônia. Outras reações adversas comuns (frequência ≥ 5% e ≥ placebo) foram: cefaleia, dor, acidente, resfriado comum, distúrbio abdominal e vertigem. Casos de síncope, bradicardia, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e hipocalcemia foram observados. Não foram observadas anormalidades relevantes nos valores laboratoriais associados ao tratamento, com exceção dos pequenos aumentos das concentrações séricas de creatinofosfoquinase muscular.
- Doença de Alzheimer grave: Os eventos adversos mais comuns (frequência > 5% e duas vezes mais frequente que placebo) são: diarreia, náuseas e agressividade.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e, também, pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), para compras governamentais. Adicionalmente foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹⁶, em junho de 2024. Foram considerados, o menor preço de compras públicas e o valor fornecido na tabela CMED. Essas informações estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Preços das tecnologias no Brasil.

Medicamento	Menor preço em compras públicas (valor por comprimido) ^a	CMED - PMVG 18% - valor por comprimido (valor da apresentação) ^b
Donepezila 5 mg	R\$ 0,11 (BR0272785)	R\$ 2,27 (valor da caixa com 30 comprimidos R\$ 68,14)
Donepezila 10 mg	R\$ 0,13 (BR0272786)	R\$ 2,27 (valor da caixa com 30 comprimidos R\$ 68,14)

Notas: a - Menor preço registrado em busca no Banco de Preço em Saúde (em busca realizada em agosto de 2024); b - Extraído da CMED, no dia 28/08/2024. **Fonte:** Elaboração própria.

Os custos mensal e anual do tratamento com donepezila foram calculados, considerando-se a posologia em bula para a forma grave da doença e o menor preço com base nas compras públicas e considerando a apresentação de 10 mg (dose-alvo) (Quadro 3).

Quadro 3. Custos mensal e anual do tratamento por paciente.

Medicamento	Donepezila comprimido de 10 mg
Posologia	10mg diárias – tratamento contínuo
Custo mensal com base em compras públicas	R\$ 3,90
Custo anual com base em compras públicas	R\$ 47,25

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Pela elaboração do parecer técnico-científico (PTC) buscou-se responder à pergunta: Em pacientes com doença de Alzheimer grave o tratamento com donepezila isolado ou associado à memantina é mais eficaz que memantina isolada ou placebo? A princípio foram consideradas duas subpopulações, conforme solicitação dos especialistas durante as reuniões de escopo e priorização:

- 1) Pacientes diagnosticados com demência na fase grave e com indicação de início de tratamento, visando responder à pergunta: “Em pacientes com doença de Alzheimer grave o tratamento inicial com donepezila isolado ou associado à memantina é mais eficaz que memantina isolada ou placebo?”
- 2) Pacientes que progridem para estágio grave e com indicação de manutenção do tratamento de donepezila iniciado em fases anteriores da doença, visando responder à pergunta: “Em pacientes com doença de Alzheimer que realizam tratamento com donepezila e progridem para os estágios grave da doença, donepezila isolada ou associada à memantina é mais eficaz e segura que memantina isolada ou placebo?”

Entretanto, não foram identificados estudos que separassem as duas subpopulações, sendo assumido que os resultados de eficácia e segurança aqui reportados sejam extrapoláveis tanto para o início, quanto para a manutenção do tratamento.

A metodologia utilizada para a elaboração deste PTC está apresentada em detalhes no **Apêndice 1**. Foi realizada uma revisão sistemática para responder às questões clínicas supracitadas. O processo detalhado de seleção e exclusão de estudos na elegibilidade estão apresentados nos **Apêndices 2 a 5**.

Quadro 4. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study types* [tipos de estudos]).

P	(1) Pacientes diagnosticados recentemente com DA grave em início de terapia (2) Pacientes com indicação de manutenção do tratamento que progridem para DA grave
I	Donepezila em monoterapia ou associada à memantina
C	Placebo ou memantina
O	Desfecho crítico: função cognitiva, qualquer evento adverso Desfechos importantes: atividades diárias, sintomas neuropsiquiátricos e qualidade de vida
S	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ECR fase II e III

Fonte: elaboração própria. Legenda: DA: doença de Alzheimer; ECR: ensaio clínico randomizado.

Selecionou-se para síntese e análise uma revisão sistemática com meta-análise em rede de alta qualidade segundo a AMSTAR-2¹⁷ (**Apêndice 6**), que incluía pacientes graves. Entretanto, para determinados resultados, foi incluído subgrupo com participantes com DA moderadamente-grave (**Tabela 1**). Dos 80 estudos incluídos na meta-análise apenas 6 incluíam exclusivamente pacientes com DA grave. Sendo assim, esses resultados foram sintetizados e relatados para responder a pergunta de pesquisa proposta neste PTC. Adicionalmente foram realizadas buscas nas bases de dados e não foram localizados novos estudos. Desta forma, uma metanálise direta com os estudos primários provenientes da RS em rede e com busca atualizada foi realizada.

Tabela 1. Caracterização dos participantes e estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise em rede.

Variáveis	Participantes	Estudos incluídos
Total de participantes	21.138	80
Mulheres, % média (IC95%)	61,35 (3,00–89,00)	-
Maior duração do seguimento, média (IC 95%)	28,28 (8,00–208,00)	
Idade mediana, média (DP)	74,64 (61,00–85,70)	
Reporte do desfecho cognição, n (%)	-	47 (58,75)
Gravidade da DA (Moderado-grave) n (%)	-	11 (13,75)
Gravidade da DA (Grave) n (%)	-	6 (7,5)

Fonte: Elaboração própria com base em Veroniki et al. (2022) ¹⁷.

Além disso, não foram identificados estudos primários que avaliassem donepezila+memantina exclusivamente para pacientes com DA grave (i.e., sem misturar DA moderada-grave). Dessa forma, foi conduzida uma metanálise direta apenas com pacientes com DA grave, considerando os estudos que estavam na metanálise em rede incluída inicialmente¹⁷, e as comparações disponíveis. Desta forma, a partir dos resultados da metanálise em rede¹⁷, considerou-se uma análise de subgrupo para pacientes com DA moderada-grave.¹⁷

6.1 Efeitos desejáveis

Foram incluídos 4 estudos^{18–21} na metanálise direta para pacientes com DA grave. Todos os estudos tinham como intervenção a donepezila isolada em comparação com placebo com acompanhamento por até 24 semanas. Todos os estudos eram ensaios clínicos randomizados e a amostra composta por pacientes de nível ambulatorial. Depreende-se da análise que todos os participantes já tinham diagnóstico provável de DA prévio ao estudo, todavia, não foi relatado o tempo entre o diagnóstico e a participação no estudo.

Em relação aos participantes, observou-se que 66,5% eram mulheres, a média de idade era de 80,4 anos, o escore médio do MMSE foi de 7,1 e do SIB 61,4 pontos, conforme detalha-se no quadro a seguir.

Quadro 5. Caracterização dos estudos incluídos na metanálise *pairwise* de pacientes com DA grave.

Estudo	Local	Duração	Critérios inclusão	Tecnologia	Dose diária	N (homens, %)	Idade média (DP)	Escore minimalista médio (DP)	SIB médio (DP)	Variação em 6 meses (pontuação, EPM ou EP (p))
Winblad, 2006¹⁸	Suécia	24 semanas	50 anos ou mais, capaz de deambular sozinho ou com ajuda, MMSE 1 a 10, FAST 5 a 7c, diagnóstico provável de DA, TC ou RM consistente com DA.	Donepezila	5 mg - 1 ^o mês - 10 mg 2 ^o ao 6 ^o mês (subiu se tolerado)	128 (27, 21%)	84,5 (6)	6 (3)	54,4 (23,8)	2,6 (EPM 1,2)
				Placebo	Placebo correspondente	120 (31, 26%)	85,3 (5,9)	6,2 (3)	56,5 (24,1)	-1,9 (EPM 1,2) (p=0,001)
Black, 2007¹⁹	Multicêntrico (98 centros)	24 semanas	Pacientes ambulatoriais, com 50 ou mais anos, diagnosticado com DA provável, MMSE entre 1 e 12, Isquemia Hachinski modificado ≤ 6 , FAST ≥ 6 , possuir cuidadores confiáveis e comorbidade estável.	Donepezila + Placebo	5 mg D e 1 pla por 6 semanas, depois 10 mg Don	176 (48, 27%)	78 (8,0)	7,5 (3,3)	64,6 (1,8)	0,19 (EP 0,97)
				Placebo	2 comprimidos placebos	167 (54, 32%)	78 (8,2)	7,4 (3,6)	65,2 (2,0)	-5,13 (EP 1,01) (p=0,0001)
Homma, 2008²⁰	Multicêntrico	24 semanas	Pacientes capazes de deambular sem ou com auxílio 50 ou mais anos, escore da isquemia de Hachinski de 6 ou menos, FAST ≤ 6 , MMSE 1 a 12, TC ou RM confirmando DA, cuidadores confiável, capacidade de engolir o comprimido.	Donepezila	Donepezila 5 mg recebendo 1 comprimido de placebo e 1 comprimido correspondente de 3 mg nas primeiras 2 semanas, seguido de 1 placebo e 1 comprimido correspondente de 5 mg por por 4 semanas	96 (19, 21%)	78,0 (8,9)	7,9 (3,3)	62,5 (23,2)	2,5 (24,5)
					2 comprimidos de 5 mg da semana 5 até a 18		76,9 (7,9)	7,4 (3,4)	56,7 (25,5)	4,7 (45,1)
				Placebo	2 comprimidos	102 (18, 18%)	79,7 (7,5)	8 (3,3)	67,0 (23,0)	-4,2 (42,4)
Jia, 2017²¹	Multicêntrico (38 centros)	24 semanas	Chineses, de 50 a 90 anos, MMSE entre 1 e 12, SIB 10 a 90, TC e RM para confirmar a DA. Participantes deveriam ter um cuidador confiável e e com contato direto pelo menos 3 dias por semana (4 horas/dia).	Donepezila	5 mg por 6 semanas e depois 10 mg por 18 semanas	157 (51, 33%)	-	7,6 (3,4)	64,4 (21,3)	2,9 (EP 1,18)
				Placebo	5 mg ou 1 comprimido	156 (59, 38%)	-	7 (3,4)	62,7 (21,0)	-2,0 (EP 1,20) (diferença dos mínimos quadrados 4,8 IC 95% 1,56 a 8,08; p=0,004)

Legenda: SIB - Severe Impairment Battery; EPM – Erro padrão da média; EP – Erro padrão. **Fonte:** elaboração própria.

6.1.1 Quantificação da capacidade cognitiva de pacientes com demência grave pelo instrumento *Several Impairment Battery* (SIB)

A capacidade cognitiva é um domínio comportamental que descreve as capacidades individuais envolvendo interação social, memória, orientação, linguagem, atenção, práxis, habilidade visuoespacial, construção e orientação para nomear. A função cognitiva pode ser avaliada pelo *Several Impairment Battery* (SIB) apresentando pontuações que variam de 0 a 100, com pontuações mais baixas indicando sintomas mais graves de demência. O SIB é descrito como melhor ferramenta de avaliação cognitiva em pacientes com demência grave²²⁻²⁴.

6.1.2 Capacidade funcional pelo instrumento *Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living* (ADCS-ADL)

Para o desfecho capacidade funcional foram utilizadas estimativas médias do *Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living* (ADCS-ADL), que mede a capacidade funcional com pontuações variando entre 0 e 54. Os escores mais baixos indicam maior comprometimento funcional²⁵.

6.2 Metanálise direta com pacientes com DA grave

A análise de pacientes com DA grave incluiu 4 ensaios clínicos randomizados de 1.067 pacientes, comparando o efeito do tratamento com donepezila *versus* placebo.

A idade média dos participantes foi de 80,4 anos (DP=7,3), 33,5% dos participantes eram do sexo masculino e o escore médio do MEEM foi de 7,1 (DP = 3,3) anos e da cognição média pelo *Several Impairment Battery* (SIB) foi de 61,4 (DP=17,8) pontos.

A metanálise mostrou que houve uma diferença estatisticamente significativa na cognição (SIB) entre os grupos donepezila e placebo ao longo do tempo de tratamento: 2 meses (DM = 4,94 pontos; IC 95% 3,12 – 6,76; $I^2=48\%$), 4 meses (DM = 7,13 pontos; IC 95% 5,16 – 9,09; $I^2=43\%$) e 6 meses (DM = 6,06 pontos; IC 95% 4,28 – 7,84; $I^2=33\%$). O intervalo de predição variou entre 0,06 e 12,06 e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tempos de tratamento ($\chi^2 = 2,57$; $p=0,28$) (**Figura 1**).

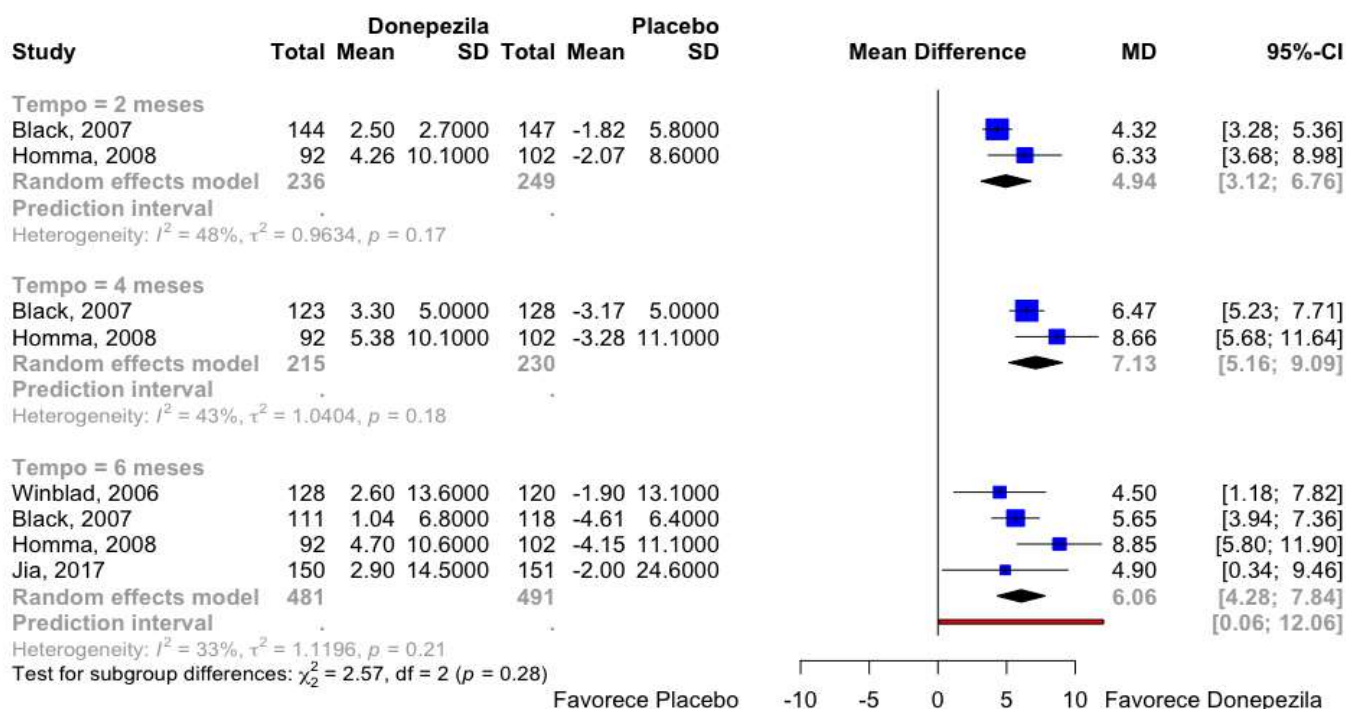


Figura 1. Forest plot de metanálise do desfecho cognição.

Como resultado da metanálise se evidenciou diferença estatisticamente significativa na capacidade funcional entre o tratamento com donepezila *versus* placebo (DM=1,39 pontos IC 95% 1,24 – 1,55; $I^2=0\%$). Ou seja, o uso da donepezila parece aumentar a pontuação média do ADCS-ADL em 1,39 pontos (Figura 2).

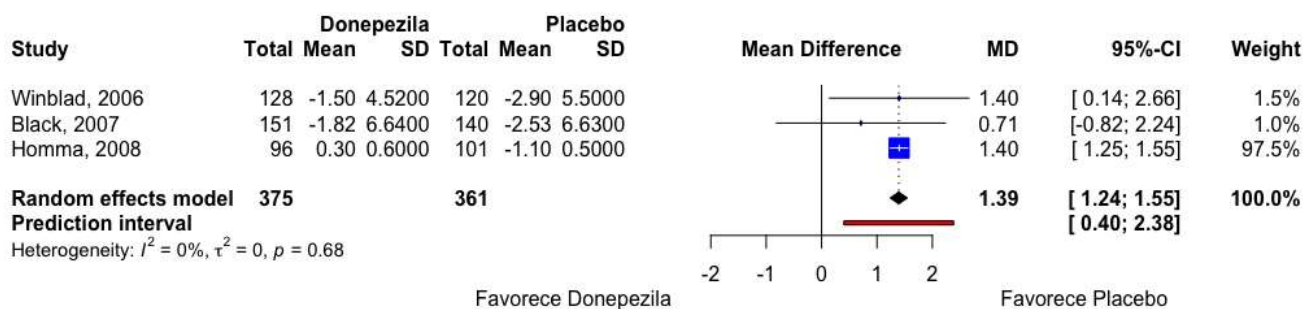


Figura 2. Forest plot de metanálise do desfecho capacidade funcional.

6.1.2 Metanálise em rede com análise de subgrupo para pacientes com DA moderada-grave

Para o desfecho cognição, foi incluída uma metanálise em rede¹⁷ que incluiu 56 ensaios clínicos randomizados, 9 tratamentos e 11.619 participantes. A análise de subgrupos de pacientes com DA em estágio moderado-grave incluiu 11 ECR.

Entre pacientes diagnosticados com a DA e apresentando déficit cognitivo moderado a grave no momento do *baseline*, a combinação de donepezila + memantina, em relação ao placebo, melhorou significativamente o escore MEEM (MD=2,49, IC 95%: 1,55 a 3,44, P-score = 100%). Os tratamento com donepezila (MD=1,31, IC 95%: 0,66 a 1,96, P-score=

78%) e memantina (MD=0,69, IC 95%: 0,07 a 1,31, P-score= 59%) não foram diferentes dos tratamentos com placebo. Considera-se efeito clínico minimamente importante MD maior ou igual a 1,40²⁶.

6.1.2 Comparação indireta entre tratamentos para DA moderada-grave

Na metanálise¹⁷ com a população diagnosticada com DA grave ainda não havia algumas comparações de interesse para a elaboração deste PTC. Neste sentido, procedeu-se extração de dados de 05 estudos²⁷⁻³¹, 4 tratamentos e 805 pacientes provenientes de estudos primários com braços que possibilitaram as comparações entre donepezila, memantina e a combinação memantina+donepezila, em pacientes com DA moderada-grave. Foi necessária essa nova extração porque, para a população exclusivamente grave, havia estudos somente com donepezila.

Com resultado da comparação indireta com os estudos recuperados demonstrou-se que a combinação memantina + donepezila foi mais eficaz do que os tratamentos isolados com donepezila (DMP=1,40, IC 95% 0,52 a 2,27) e memantina (DMP = 1,62, IC 95% 0,70 a 2,54). No quadro 6 detalha-se os resultados da análise.

Quadro 6. League table de comparação indireta para pacientes com DA moderada-grave.

Treatmento	COL	DNP	MEM	PCB
COL	COL	1,40 (0,52, 2,27)		
DNP	1,40 (0,52, 2,27)	DNP		0,44 (0,24, 0,65)
MEM	1,62 (0,70, 2,54)	0,23 (-0,06, 0,51)	MEM	0,22 (0,02, 0,41)
PCB	1,84 (0,94, 2,74)	0,44 (0,24, 0,65)	0,22 (0,02, 0,41)	PCB

Legenda:COL – Combinação livre, DNP – Donepezila, MEM – Memantina, PCB – Placebo. Fonte: elaborado pelos autores do estudo.

6.2 Efeitos indesejáveis

6.2.1 Metanálise direta com pacientes com DA grave

Para o desfecho eventos adversos, a metanálise com pacientes de DA grave, mostrou diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com donepezila *versus* placebo (RR=1,13 IC 95% 1,04 – 1,23; I²=12%). O intervalo de predição de 95% variou entre 0,91 e 1,41 (Figura 3).

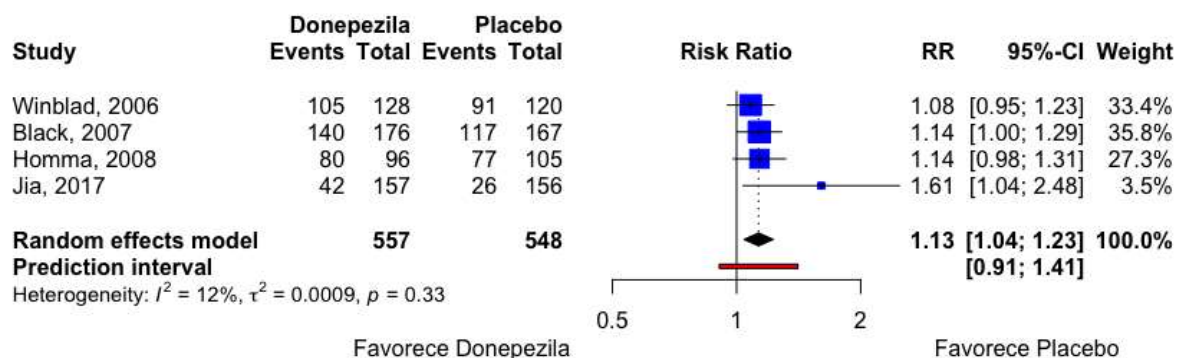


Figura 3. Forest plot de metanálise do desfecho eventos adversos.

6.2.2 Metanálise em rede com análise de subgrupo para pacientes com DA moderada-grave

A análise do desfecho eventos adversos incluiu síntese de uma meta-análise em rede¹⁷ com 45 ECR, 9 tratamentos e 15.649 pacientes. Pôde-se concluir que não houve diferença estatisticamente significativa quando os braços dos estudos foram comparados com placebo, entretanto, observou-se imprecisão nas medidas (**Tabela 2**).

Tabela 2. Resultados da meta-análise em rede para eventos adversos entre pacientes com DA moderada-grave.

Tecnologias	OR	IC 95%	IP 95%
Donepezila vs Placebo	0,92	0,67 – 1,27	0,59 – 1,45
Memantina vs Placebo	0,95	0,55 – 1,62	0,44 – 2,02
Donepezila + Memantina vs Placebo	0,66	0,32 – 1,37	0,23 – 1,86
Placebo (referência)			

Legenda: IC = Intervalo de confiança; IP = Intervalo de precisão. **Fonte:** Adaptado dos autores do estudo.

Adicionalmente, os resultados de comparação indireta adicional não demonstraram diferença estatisticamente significativa nas comparações entre os tratamentos, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Resultados da meta-análise em rede adicional para eventos adversos entre pacientes com DA moderada-grave.

Tecnologias	OR	IC 95%
Donepezila vs. Memantina	0,81	0,25 – 2,62
Donepezila + Memantina vs. Memantina	0,98	0,19 – 5,12
Donepezila + Memantina vs. Donepezila	1,20	0,37 – 3,87

Legenda: IC = Intervalo de confiança. **Fonte:** Proveniente da meta-análise

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a população com DA grave, a certeza da evidência foi avaliada, considerando a ferramenta GRADE (Quadro a seguir). A donepezila parece aumentar os ganhos de cognição em 6 meses em comparação com o placebo, produzindo um efeito absoluto médio de 6,06 pontos no SIB, podendo variar de 4,28 a 7,84 (confiança muito baixa). Adicionalmente, foi identificada baixa confiança na evidência para melhora da capacidade funcional, com ganho absoluto médio de 1,39 pontos no ADCS-ADL, variando de 1,24 a 1,55 pontos. Acredita-se ainda que a donepezila aumente o risco de eventos adversos em comparação ao tratamento placebo (confiança baixa), porém, a certeza da evidência é baixa (Quadro a seguir). As avaliações do risco de viés foram realizadas por meio da ferramenta ROB-2 (**Apêndice 7**).

Quadro 7. Qualidade da evidência para metanálise direta de pacientes com DA grave.

Efeito											
Certeza							Ne de pacientes		Efeito		Certeza
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Donepezila	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Cognição											
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	481	491	-	MD 6.06 mais alto (4.28 mais alto para 7.84 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa
Eventos Adversos											
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	367/557 (65.9%)	311/548 (56.8%)	RR 1.13 (1.04 para 1.23)	74 mais por 1.000 (de 23 mais para 131 mais)	⊕⊕○○ Baixa
Capacidade Funcional											
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^f	não grave	não grave	não grave	nenhum	375	361	-	MD 1.39 mais alto (1.24 mais alto para 1.55 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa

Legenda: CI: Intervalo de Confiança; MD: Diferenças de média; RR: Risco relativo. **Observações:** a. A avaliação de risco de viés com ROB2 indicou 3 estudos com alto viés e 1 com algumas preocupações; b. A análise de sensibilidade indicou significativa heterogeneidade não explicada; c. A MA indicou IC largo; d. Avaliação ROB2 indicou 3 estudos com algumas preocupações; e. Baixo número de estudos e eventos; f. 2 estudos com alto risco de viés e 1 com algumas preocupações.

Para pacientes com DA moderadamente grave a avaliação da certeza da evidência foi conduzida considerando a ferramenta CINEMA.

Para a cognição, foi identificada qualidade MUITO BAIXA para todas as comparações (**Quadro 7**). A avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos é apresentada no **Apêndice 8**.

Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência para desfecho cognição para pacientes com DA moderada-grave.

Comparação	nº estudos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Certeza da Evidência
Done vs Plac	24	PM	SP	SP	SP	PM	SP	Muito Baixa
Done+Mema vs Plac	1	PM	SP	SP	SP	PM	SP	Muito Baixa
Done vs Mema	0	SP	SP	PM	PM	SP	SP	Baixa
Done + Mema vs Mema	0	SP	SP	PM	SP	PM	SP	Baixa

Legenda: PM – Preocupações maiores, SP – Sem preocupações; D1 – Viés dentro do estudo, D2 – Viés de relato, D3 – Evidência indireta, D4 – Imprecisão, D5 – Heterogeneidade, D6 – Incoerência.

Justificativas: D1 – problemas nos domínios 5 (dados incompletos dos desfechos e 7 (outras fontes de viés) da Cochrane Risk-of-bias (ROB-I). D5 – duração dos estudos, tamanho amostral e variação da função cognitiva.

Para o desfecho eventos adversos, foi identificada qualidade MUITO BAIXA para todas as comparações (donepezila vs placebo e donepezila+memantina vs placebo) (Quadro 9).

Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência para desfecho eventos adversos para pacientes com DA moderada-grave.

Comparação	nº estudos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Certeza da Evidência
Done vs Plac	16	PM	ND	SP	PM	SP	SP	Muito Baixa
Done+Mema vs Plac	2	PM	ND	SP	PM	SP	SP	Muito Baixa
Done vs Mema	0	SP	SP	PM	PM	SP	SP	Baixa
Done + Mema vs Mema	0	PM	SP	PM	PM	PM	SP	Muito baixa

Legenda: PM – Preocupações maiores, SP – Sem preocupações; ND – não detectado, D1 – Viés dentro do estudo, D2 – Viés de relato, D3 – Evidência indireta, D4 – Imprecisão, D5 – Heterogeneidade, D6 – Incoerência. .

Justificativas: D1 – problemas nos domínios 5 (dados incompletos dos desfechos e 7 (outras fontes de viés) da Cochrane Risk-of-bias (ROB-I). D5 – duração dos estudos, tamanho amostral e variação da função cognitiva. D4 – medidas ultrapassam IC de 1.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Em pacientes com DA grave, o tratamento com donepezila foi mais eficaz que o tratamento com placebo. Em pacientes com DA moderada-grave a terapia combinada memantina+donepezila superou o tratamento com placebo, ao passo que o tratamento isolado com donepezila ou memantina não. Além disso, os tratamentos monoterápicos com donepezila e/ou memantina quando comparados ao tratamento placebo não apresentaram diferenças estatisticamente significativa entre os braços para o desfecho de segurança. Contudo, entre pacientes com DA grave a donepezila aumenta o risco de eventos adversos em comparação ao placebo. Observa-se ainda que memantina e donepezila não apresentaram diferença de eficácia quando comparadas indiretamente.

Sendo assim, os achados da revisão sistemática sugerem que a associação memantina+donepezila pode ser uma alternativa para pacientes com DA grave, quando comparada à donepezila isolada ou placebo. No entanto, em função da qualidade muito baixa da evidência para cognição, esse efeito deve ser considerado com cautela.

Destaca-se ainda que nenhum estudo reportou qual o momento de tratamento dos pacientes, se em início de tratamento para DA ou com indicação de manutenção do tratamento com donepezila após progressão para fase grave da doença.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foram realizadas duas avaliações econômicas para fornecer informações e estimativas em relação ao uso da donepezila em pacientes com doença de Alzheimer grave. Foram elaboradas, uma análise de custo-efetividade (ACE) e um modelo de custo-minimização (ACM) utilizando o *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde³² (MS). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist* CHEERS *Task Force Report* – 2022³³ e os principais aspectos das análises estão sumarizados no **Quadro 10**.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de Análise Econômica	Análise de custo-efetividade	Análise de custo-minimização
População-alvo	Indivíduos com diagnóstico de doença de Alzheimer grave	
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	
Intervenção	Donepezila + memantina em combinação livre	Donepezila isolada
Comparador	Memantina em monoterapia	
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (14 anos) – 14 ciclos anuais	1 ano
Medidas de análise	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e Anos de vida	Custo
Estimativa de custos	Custos médicos diretos	
Moeda	Real (R\$)	
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Não se aplica
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> – PSA).	Análise de sensibilidade determinística

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

Não foram disponibilizados protocolos para os modelos aqui apresentados

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foi composta por adultos de ambos os sexos, com diagnóstico de DA em estágio grave. Para as análises considerou-se como critério para DA grave pontuação ≥ 3 na Classificação Clínica de Demência (*Clinical Dementia Rating* – CDR)³⁴.

A média de idade inicial de 75 anos foi adotada para esta análise econômica, considerando a idade dos participantes do estudo que povou o modelo¹⁷.

Perspectiva

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

Intervenção

Donepezila em monoterapia ou combinada à memantina. A dose inicial da donepezila foi de 5mg/dia, aumentando para 10mg/dia após um mês de uso. Espera-se que o efeito da tecnologia sobre a função cognitiva, memória e comportamento inicie em até três meses de tratamento³⁵.

Comparador

O comparador foi a memantina isolada, uma vez que atualmente para pacientes com DA grave apenas a memantina está recomendada no PCDT vigente¹¹.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Considerando o histórico nacional da doença de Alzheimer, adotou-se horizonte temporal *lifetime* com 14 ciclos anuais, estimados pela expectativa de vida da população com Alzheimer no Brasil.

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS)³³.

Desfechos em saúde

Efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos foram considerados os desfechos da análise de custo-efetividade. A diferença de custo foi o desfecho adotado na análise de custo-minimização.

Mensuração e valoração de custos

Apenas custos médicos diretos foram incluídos no modelo. A composição do custo considerou custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com DA, seguindo as recomendações do PCDT de DA¹¹.

Para o tratamento padrão, a composição do custo considerou os valores dos medicamentos disponíveis no SUS e recomendados pelo PCDT de DA¹¹. Para cada medicamento, os custos utilizados foram extraídos em novembro de 2023, dos registros do Banco de Preços em Saúde (BPS) e do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)¹⁶, considerando o menor preço praticado (**Quadro 11**).

Quadro 11. Valores de custo individual dos medicamentos utilizados no modelo econômico.

Medicamento	Menor Valor (R\$)	Posologia ¹	Quantidade no tratamento anual	Custo do tratamento anual (R\$)
Donepezila 10 mg por comprimido	0,13	10 mg por dia	365	47,45
Memantina 10 mg por comprimido	0,14	20 mg por dia	730	102,20
Memantina 20mg + donepezila 10mg (comb. livre)	0,27	20 mg de Memantina e 10mg de Donepezila por dia	1095	149,65

Fonte: ¹ baseado nas recomendações do PCDT de doença de Alzheimer¹¹.

Os custos de serviços de saúde (excluindo medicamentos) para atendimento ao paciente com DA grave foram extraídos de um estudo nacional, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde³⁶.

Os valores apresentados pelo artigo estão em dólares americanos de 29/02/2016, então foi realizada a conversão para reais em 26/08/2024 pelo método paridade do poder de compra (PPC), ou seja, os valores foram multiplicados por 3,979 para conversão de dólar para real³⁷ e 1,53 para ajuste da inflação³⁸ Para as análises de sensibilidade, o intervalo de confiança de 95%, calculado a partir do desvio-padrão fornecido pelo estudo, foi considerado e a distribuição de probabilidade gama foi utilizada. Os valores utilizados para os pacientes com DA grave estão especificados no **Quadro 12**.

Quadro 12. Valores de custo individual dos serviços de saúde para tratamento do paciente.

Grau de doença	Valor pontual	Desvio padrão	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição
<i>Custo dos serviços de saúde para tratamento do paciente (R\$)</i>					
Grave	1.522,45	1.802,98	701,75	2.343,16	Gama

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em agosto de 2024.

Racional e descrição do modelo

Um modelo de Markov foi estruturado para avaliação de custo-efetividade, definindo-se a memantina isolada como tratamento padrão em pacientes com diagnóstico de DA grave, em consonância ao PCDT de DA vigente¹¹.

Em cada estratégia de intervenção em saúde (i.e, memantina, donepezila isolada e/ou donepezila combinada com memantina), os indivíduos começavam a simulação no estado de saúde grave e podiam permanecer neste mesmo estado ou evoluir para a morte. A representação do modelo considerou a história natural da DA, entretanto, não foram consideradas transições entre e para os estágios leve e moderado da DA, uma vez que não foi identificado potencial de os tratamentos reduzirem a gravidade da doença de grave para moderada (figura 4).

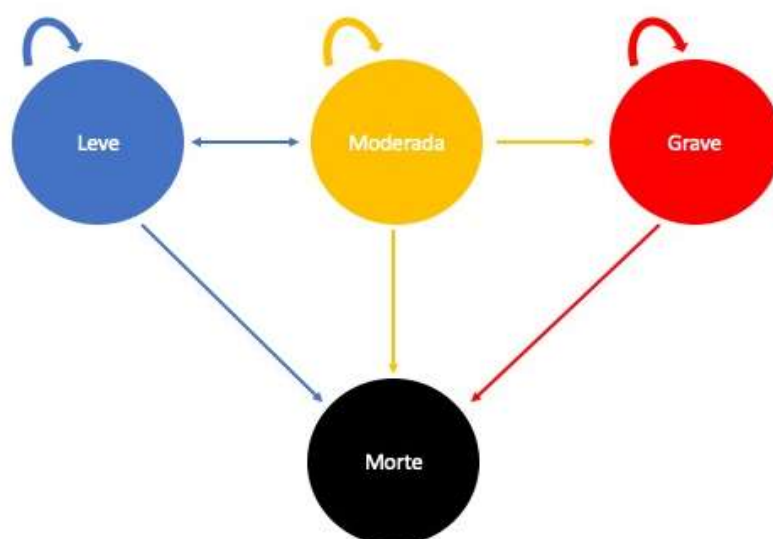


Figura 4. Modelo conceitual de Markov
Fonte: elaboração própria

A tábua da vida do IBGE de 2022 foi utilizada para ajustes da probabilidade de mortes em cada ciclo, de acordo com as tecnologias avaliadas. Inicialmente, a taxa de mortalidade foi calculada por uma função logarítmica e na sequência ajustada pelo risco relativo pertencente à cada tecnologia, conforme dados de estudos internacionais^{39,40}.

No **Apêndice 9** apresenta-se as probabilidades de transição adotadas em cada ciclo no modelo.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- os valores de custo dos serviços de saúde e outros recursos (excluindo medicamentos) para atendimento ao paciente utilizados foram extraídos de estudo³⁶ que engloba pacientes com demência e não especificamente para DA;
- as probabilidades de transição adotadas no modelo foram provenientes de um estudo internacional¹⁷, considerando a ausência de estudo nacional.

Definição de utilidades e desutilidades

Considerando-se a ausência de dados de utilidade para brasileiros com DA grave, adotou-se os valores propostos por Neumann *et al*, 1999⁴¹. O valor pontual adotado no modelo para pacientes com DA grave foi de 0,380.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA - *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho e R\$ 35.000,00 por AV ganho)⁴², sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência. No **Apêndice 10** se apresentam os parâmetros e as variações utilizadas na análise probabilística.

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos; quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida, conforme **Apêndice 11**.

9.2 Resultados

Análises de custo-efetividade

A análise demonstrou que a combinação livre de donepezila+memantina é mais onerosa que os tratamentos monoterápicos analisados, todavia é a mais efetiva tanto para QALY, quanto para anos de vida. Todas as alternativas em avaliação foram custo-efetivas, conforme apresentado na **Tabela 4**.

Tabela 4. Resultados da análise principal de custo-efetividade.

Tecnologias	Custos (R\$)	C.Inc. (R\$)	QALY	Q.Inc.	RCEI	NMB (R\$)	Anos de vida	A.Inc.	RCEI (R\$)	NMB (R\$)
Memantina monoterapia	4.753	-	0,96	-	-	33.671	2,53	-	-	83.723
Donepezila+memantina (comb livre)	9.307	4.554	1,70	0,74	6.187	58.561	4,47	1,94	2.351	146.969

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** A.Inc – anos de vida incremental; C.Inc – custo incremental; Q.Inc – QALY incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental; NMB – net monetary benefit (benefício monetário líquido).

As análises de sensibilidade probabilísticas corroboram os resultados da análise principal, visto que os resultados das simulações estão em quase totalidade (>95%) no quadrante superior direito, confirmando que os tratamentos contendo donepezila apresentam benefício clínico e custo incrementais para o desfecho analisado. Além disso, ao considerar a disposição a pagar em 100% das simulações os tratamentos com donepezila são custo-efetivos (**Apêndice 10**).

Na análise de sensibilidade univariada determinística os parâmetros custo da combinação livre donepezila e memantina, mortalidade entre usuários de memantina e a mortalidade em usuários da donepezila associada a memantina foram os parâmetros mais influentes na RCEI. Entretanto, em nenhuma das variações a RCEI foi considerada não custo-efetiva (**Apêndice 12**).

Considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec (R\$ 40 mil por QALY), o tratamento de pacientes com DA grave pela associação livre de donepezila + memantina é custo-efetivo.

Análises de custo-minimização

O cenário base da análise de custo-minimização apontou que o custo total anual de tratamento de um paciente com DA grave utilizando donepezila e memantina foi respectivamente, de R\$ 1.580,85 e R\$ 1.646,55; proporcionando uma economia de R\$ 65,70.

A análise de sensibilidade univariada mostrou que a depender das variações de custo da donepezila e memantina, pode-se observar incremento de custo de R\$99 ou decréscimo de R\$ 230 (**Apêndice 15**).

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação da donepezila (monoterapia ou combinação com memantina), em comparação ao tratamento com memantina, em pacientes doença de Alzheimer grave, 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)³².

10.1 Métodos

População

A população considerada elegível desta análise foi constituída por pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico de DA grave e pontuação ≥ 3 na Classificação Clínica de Demência (*Clinical Dementia Rating* – CDR)^{34,43}.

Na análise principal, a população elegível foi estimada por demanda aferida. Inicialmente, o número de usuários de memantina, diagnosticados com DA em qualquer estágio, foi extraído em 27/08/2024 da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis)⁴³. Estas informações são apresentadas no **Quadro 13**.

Quadro 13. Número de pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer, usuários de memantina no Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 2018 a 2023.

Medicamento	2019	2020	2021	2022	2023
Memantina 10 mg por comprimido	771	9.017	18.407	26.731	18.368

Fonte: Sabeis, extração em 27/08/2024⁴³.

Considerando os dados retrospectivos extraídos da Sabeis, estimou-se por meio de ajuste de curva o crescimento esperado elegíveis nos anos seguintes da série.

Para o total de usuários de memantina, foi realizada um ajuste linear. Para esta estimação, foram utilizados os valores disponíveis entre os anos de 2019 e 2023. O valor do coeficiente de correlação para a série indica uma boa correlação entre os dados ($R^2 = 0,7029$), **Figura 5**.



Figura 5. Estimativa da população usuária de memantina com diagnóstico de doença de Alzheimer, baseada na demanda aferida.

Fonte: elaboração própria.

Considerando que 17,9% dos pacientes que apresentam DA estariam na fase grave da doença³⁶, foi aplicado esse percentual à população estimada anteriormente, para identificar a população de indivíduos com DA grave elegível ao tratamento com memantina monoterapia e donezepila (combinação)³⁶.

A população elegível obtida para cada ano, após aplicação do modelo de regressão linear é apresentada no **Quadro 14**.

Quadro 14. Projeção da população utilizada no modelo de impacto orçamentário para os anos de 2025 a 2028 por abordagem epidemiológica.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ANO	2025	2026	2027	2028	2029
População total usuária de memantina	35.816	41.106	46.396	51.686	56.976
População grave elegível para tratamento com memantina	6.411	7.358	8.305	9.252	10.199

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, uma análise complementar utilizando abordagem epidemiológica foi realizada. Nesta estimativa delimitou-se a população elegível a indivíduos de 60 anos ou mais dada a disponibilidade de informações da literatura. 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, porcentagens adquiridas na literatura referentes à prevalência de demência nessa faixa etária e à proporção da doença de Alzheimer grave em indivíduos com demência (**Quadro 15**).

Quadro 15. População estimada no modelo de impacto orçamentário para os anos de 2025 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) ⁴⁴	2.371.764	2.467.612	2.567.244	2.669.969	2.775.072
População com DA grave (7,7%) ³⁶	182.626	190.006	197.678	205.588	213.681

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

Market share e taxa de difusão

Em um contexto conservador consideraram-se três cenários de incorporação das tecnologias. A variação de entrada gradual das opções terapêuticas foi simulada, conforme detalhado no **Quadro 16**.

Quadro 16. Projeção da população utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Cenário referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Memantina 10 mg	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário proposto 1 - comb. livre					
Memantina 10 mg	90%	75%	60%	45%	30%
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg	10%	25%	40%	55%	70%
Cenário proposto 2 - donepezila					
Memantina 10 mg	90%	75%	60%	45%	30%
Donepezila 10 mg	10%	25%	40%	55%	70%
Cenário proposto 3 - todos					
Memantina 10 mg	89%	70%	50%	30%	20%
Donepezila 10 mg	1%	5%	10%	15%	20%
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg livre	10%	25%	40%	55%	60%

Em uma prospecção de alternativa e mantendo a estrutura descrita no **Quadro 16**, simularam-se 3 cenários agressivos de entrada das tecnologias, variando-se as percentagens de incorporação.

Perspectiva

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

Horizonte temporal

O tempo do horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretrizes de AIO do MS³².

Custos

No modelo foram considerados apenas custos médicos diretos, extraídos em agosto de 2024, dos registros do Banco de Preços em Saúde (BPS) e do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)¹⁶, considerando o menor preço praticado no ano de 2024 como valor pontual (quadro a seguir). O custo anual de cada medicamento foi calculado baseando-se na posologia recomendada pelo PCDT vigente e é apresentado no quadro a seguir¹¹.

Os custos de serviços de saúde (excluindo medicamentos) para atendimento ao paciente com DA por grau foram extraídos de estudo nacional³⁶.

Os valores apresentados pelo artigo estão em dólares americanos de 29/02/2016, então foi realizada a conversão para reais de 27/08/2024 pelo método paridade do poder de compra (PPC), ou seja, os valores foram multiplicados por 3,979 para conversão de dólar para real¹⁶ e 1,53 para ajuste da inflação³⁸. Para as análises de sensibilidade, o intervalo de 95% de confiança, calculado a partir do desvio-padrão fornecido pelo estudo, foi considerado e a distribuição de probabilidade gama foi utilizada. Os valores utilizados para os pacientes com DA grave estão especificados no **Quadro 17**.

Quadro 17. Custos utilizados no modelo.

Medicamento	Menor preço (R\$)	Tratamento anual	Valor anual (R\$)	Posologia diária ¹
Donepezila 10 mg por comprimido	0,13	365	47,45	10 mg por dia
Memantina 10 mg por comprimido	0,14	730	102,20	20 mg por dia
Memantina 20mg + donepezila 10mg (comb. livre)	0,27	1095	149,65	20 mg de memantina e 10mg de donepezila
Custo anual dos serviços de saúde para tratamento do paciente com DA grave	1.522,45	-	-	-

Fonte: baseado nas recomendações do PCDT de doença de Alzheimer¹¹.

Pressupostos utilizados no modelo

- A abordagem por demanda aferida partindo de indivíduos que utilizaram memantina pode subestimar a população elegível, considerando demanda reprimida relacionada ao subdiagnóstico ou ainda porque nem todos os indivíduos com DA realizam tratamento com memantina. Entretanto, esta foi considerada a abordagem mais adequada, uma vez que indivíduos com diagnóstico de DA podem realizar múltiplos tratamentos, combinados ou não e transitar entre eles em um mesmo ano, de forma que a identificação da população com diagnóstico de DA, considerando procedimentos de outros tratamentos poderia aumentar a incerteza devido às sobreposições de tratamentos. Todavia, para minizar tal impacto, foram apresentados resultados de demanda epidemiológica.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$, conforme **Quadro 18**.

Quadro 18. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Custo da memantina isolada	R\$ 1.646,55	R\$ 1.481,90	R\$ 1.811,21
Custo donepezila+memantina (comb. livre)	R\$ 1.704,95	R\$ 1.534,46	R\$ 1.875,45
Custo da donepezila	R\$ 1.508,85	R\$ 1.422,77	R\$ 1.738,94

Fonte: elaboração própria.

Validação

Seguindo as diretrizes de boas práticas de modelagem^{45,46}, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

10.2 Resultados

A incorporação de donepezila como monoterapia no contexto da estimativa por demanda aferida, geraria uma economia para o SUS, ao passo que a incorporação de donepezila combinada à memantina geraria incrementos, considerando o acumulado em cinco anos. Conforme demonstrado na **Tabela 5**, os cenários conservadores 1 e 3 gerariam incrementos de custo, ao passo que, no cenário conservador 2 estimou-se que poderia haver redução de custo de tratamento em -R\$ 42.121 no primeiro ano. Considerando o acumulado de cinco (5) anos, no cenário 1 observou-se um incremento de custo superior a R\$ 1 bilhão. Na **Tabela 5** e na **Figura 6** se detalham os valores desta análise de impacto orçamentário.



Figura 6. Comparação entre cenário atual e cenários propostos.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 5. Resultado do impacto orçamentário para o cenário conservador por demanda aferida.

	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)	Acumulado
CENÁRIO REFERÊNCIA	R\$ 10,556,255	R\$ 12,115,390	R\$ 13,674,525	R\$ 15,233,659	R\$ 16,792,794	R\$ 68,372,623
Memantina 10 mg						
CENÁRIO PROPOSTO 1 - COMB. LIVRE						
Memantina 10 mg	R\$ 9,500,630	R\$ 9,086,542	R\$ 8,204,715	R\$ 6,855,147	R\$ 5,037,838	
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg	R\$ 1,093,067	R\$ 3,136,275	R\$ 5,663,814	R\$ 8,675,683	R\$ 12,171,882	
Soma	R\$ 10,593,696	R\$ 12,222,817	R\$ 13,868,528	R\$ 15,530,829	R\$ 17,209,720	R\$ 69,425,591
Impacto Orçamentário	R\$ 37,441	R\$ 107,427	R\$ 194,004	R\$ 297,170	R\$ 416,926	R\$ 1,052,968
CENÁRIO PROPOSTO 2 - DONEPEZILA						
Memantina 10 mg	R\$ 9,500,630	R\$ 9,086,542	R\$ 8,204,715	R\$ 6,855,147	R\$ 5,037,838	
Donepezila 10 mg	R\$ 1,013,504	R\$ 2,907,992	R\$ 5,251,556	R\$ 8,044,196	R\$ 11,285,914	
Soma	R\$ 10,514,134	R\$ 11,994,534	R\$ 13,456,270	R\$ 14,899,343	R\$ 16,323,752	R\$ 67,188,034
Impacto Orçamentário	-R\$ 42,121	-R\$ 120,856	-R\$ 218,254	-R\$ 334,316	-R\$ 469,042	-R\$ 1,184,589
CENÁRIO PROPOSTO 3 - TODOS						
Memantina 10 mg	R\$ 9,395,067	R\$ 8,480,773	R\$ 6,837,262	R\$ 4,570,098	R\$ 3,358,559	
Donepezila 10 mg	R\$ 101,350	R\$ 581,598	R\$ 1,312,889	R\$ 2,193,872	R\$ 3,224,547	
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg livre	R\$ 1,093,067	R\$ 3,136,275	R\$ 5,663,814	R\$ 8,675,683	R\$ 10,433,041	
Soma	R\$ 10,589,484	R\$ 12,198,646	R\$ 13,813,965	R\$ 15,439,652	R\$ 17,016,147	R\$ 69,057,895
Impacto Orçamentário	R\$ 33,229	R\$ 83,256	R\$ 139,440	R\$ 205,993	R\$ 223,353	R\$ 685,271

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística observou-se que o custo da memantina monoterapia e do tratamento combinado foram os parâmetros que mais influenciaram o valor acumulado em cinco anos (**Apêndice 14**).

Em um cenário de *market share* agressivo por demanda aferida observou-se o mesmo comportamento de custo detalhado no cenário conservador. Sendo assim, destaca-se o cenário agressivo 1, com incremento de custo total de R\$ 1.735,381 em cinco (5) anos. De outro modo, no cenário agressivo 2 se observou economia de -R\$ 1.952.303686, conforme detalhado no **Apêndice 16**.

Por fim, ao considerar a demanda epidemiológica observa-se que o impacto orçamentário mantém o comportamento do descrito anteriormente, porém, com elevação global dos custos de incorporação, conforme apresentado resumidamente na **Tabela 6**. No **Apêndice 17** as estimativas detalhadas do impacto orçamentário para o cenário conservador por demanda epidemiológica são apresentadas.

Tabela 6. Resultado resumido do impacto orçamentário para o cenário conservador por demanda epidemiológica.

Anos	Cenários de Incorporação no contexto de demanda epidemiológica		
	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
2025	R\$ 1.066.535	-R\$ 1.199.852	R\$ 946.550
2026	R\$ 2.774.089	-R\$ 3.120.851	R\$ 2.149.919
2027	R\$ 4.617.753	-R\$ 5.194.972	R\$ 3.319.010
2028	R\$ 6.603.474	-R\$ 7.428.908	R\$ 4.577.408
2029	R\$ 8.735.261	-R\$ 9.827.168	R\$ 4.679.604
Acumulado	R\$ 23.797.112	-R\$ 26.771.751	R\$ 15.672.491

11 ACEITABILIDADE

A donepezila está disponível no SUS para pacientes com DA leve e moderada, sendo bem aceita por pacientes, cuidadores e profissionais de saúde, considerando sua posologia, via de administração e efetividade. É esperado que para pacientes com DA grave, a aceitabilidade seja semelhante, considerando o perfil de segurança identificado. Entretanto, sabe-se que a adesão terapêutica em pacientes com DA é um desafio importante.

Apesar de adesão terapêutica não ter sido um dos desfechos priorizados para avaliação, Campbell *et al.*⁴⁷ identificaram alta taxa de descontinuação de inibidores da acetilcolinesterase entre pacientes com DA (sem restrição para fase da doença), variando de 39% a 59% de descontinuação depois de 18 semanas de tratamento para donepezila, galantamina e rivastigmina, ($p = 0,068$), em análise que identificou os eventos adversos (73%) e o custo do tratamento (25%) como os principais motivos para descontinuação.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Considerando que donepezila (isolada ou combinada à memantina) já está disponível no SUS para estágios iniciais da DA, acredita-se que sua ampliação para DA grave não será um fator limitante para a implementação.

Quanto à viabilidade, o fator econômico deve ser considerado, sugerindo-se baixo dispêndio orçamentário para incorporação da donepezila no SUS. A depender do cenário e taxa de difusão, pode-se identificar redução de custos (donepezila monoterapia) ou incremento (donepezila combinada à memantina).

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov e de tecnologias do Cortellis™, a fim de localizar medicamentos para tratar pessoas com diagnóstico de Doença de Alzheimer grave. A busca foi realizada em 26 de agosto de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Ensaios clínicos da Anvisa: CID-10 G300, G301, G308, F000. Fases: 3 e 4. Condição: autorizados, iniciados e finalizados
- (2) ClinicalTrials: Alzheimer Disease | Not yet recruiting; recruiting; active, not recruiting; completed; enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4.
- (3) Cortellis: current development status (Indication (Alzheimer's disease); Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sites eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer vigente (Portaria SAS Nº 13/2017).

No horizonte considerado nesta análise, não foram identificadas tecnologias novas ou emergentes para o tratamento de pessoas com diagnóstico de Doença de Alzheimer grave¹⁻⁷.

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em 26 de agosto de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
2. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 26 de agosto de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
3. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 26 de agosto de 2024. Disponível em: www.fda.gov
4. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 de agosto de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
5. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 26 de agosto de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
6. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em 27 de agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=G30&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>

7. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em 27 de agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em setembro de 2023 foram realizadas buscas por “donepezil” AND “alzheimer” nas agências internacionais: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), CADTH (*Canada’s Drug and Health Technology Agency* – Canadá) ⁴⁰, SMC (*Scottish Medicines Consortium* – Escócia) ⁴¹, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Austrália) ⁴² e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* – Argentina) ⁴³ (Quadro 19).

Quadro 19. Avaliações de agências internacionais de ATS.

Instituição	Quantidade de registros identificados	Data da recomendação	Parecer/Recomendação
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ³⁹	01	23/03/2011 Atualizada 20/06/2018	Donepezila recomendada em monoterapia para tratamento da DA leve e moderada. Para pacientes com diagnóstico estabelecido de DA grave e que já usam Donepezila ou outro inibidor de colinesterase, recomenda-se combinação com memantina ⁽¹⁾ .
CADTH (Canada’s Drug and Health Technology Agency) ⁴⁰	-	-	Não localizado
SMC (Scottish Medicines Consortium) ⁴¹	03	11/01/2003 12/01/2004 04/08/2006	Donepezila orodispersível é recomendado para tratamento de DA leve a moderadamente grave e que tem dificuldade em engolir formulações de doses orais sólidas ⁽²⁾ .
PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) ⁴²	-	-	Não localizado
ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) ⁴³	-	-	Não localizado

¹ - <https://www.nice.org.uk/guidance/NG97/chapter/Recommendations#pharmacological-management-of-alzheimers-disease>
² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/donepezil-5mg-10mg-orodispersible-tablets-aricept-evess-abbreviatedsubmission-30706/>

15 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 50/2024 esteve aberta durante o período de 02/07/2024 a 22/07/2024 e recebeu apenas uma inscrição.

A participante relatou que é fundadora de instituição do terceiro setor que trabalha e atende, atualmente, 110 pessoas que vivem com diagnóstico de demência. Está envolvida com o trabalho de associações de pacientes de doença de Alzheimer e durante quatro anos foi pesquisadora líder em um projeto que tinha como objetivo fortalecer as respostas à demência em países de baixo e médio poder econômico, a fim de desenvolver a capacidade e contribuir para a melhora dos sistemas de cuidado, tratamento e suporte em demências no Brasil e em outros seis países.

A representante relatou que essa sua trajetória de envolvimento com a doença de Alzheimer teve início em 2012, quando sua mãe, depois de dois anos de tratamento para depressão, sem ter nenhum resultado favorável, foi diagnosticada com Alzheimer. Após o diagnóstico, já foi indicado o uso da donepezila. Tiveram acesso ao medicamento pela farmácia de alto custo do estado do Paraná. Com exceção de alguns poucos dias com vômito e um pouco de diarreia, sua mãe se adaptou ao medicamento e não teve mais problemas, aderiu tranquilamente ao tratamento. No início, fazia uso de cinco miligramas por dia e, após cerca de dois meses, passou para dez miligramas diários. Nas consultas subsequentes, foi sinalizado que havia uma estabilidade bastante importante no quadro da doença de Alzheimer de sua mãe, o que para a família era bastante significativo. Relatou que à época era a única possibilidade de tratamento disponível e que saber que estava sendo bem aceito e que ela demonstrava caminhar mais vagarosamente no processo da demência foi muito importante.

Sua mãe não tinha outras comorbidades, viveu com a doença de Alzheimer por dez anos e ainda estava num estágio bastante funcional, considerando-se a progressão do quadro e a perda de sua independência para as atividades diárias. Manteve sua capacidade de interação social também ativa, ainda que com sinais de atenção reduzida e diminuição da empatia. Fez uso da donepezila até o final da vida, porém, nos quatros últimos anos, foi adicionada a combinação com o cloridrato de memantina.

O cuidador principal de sua mãe foi seu pai e a representante tem a convicção de que a permanência do tratamento com a donepezila foi importante para que ele também se mantivesse saudável.

Quando questionada sobre o momento em que sua mãe foi diagnosticada, ela confirmou que ela estava no estágio inicial para o moderado, mas que conforme a doença foi progredindo, continuou o uso da donepezila, contudo, na medida em que ela avançou nos estágios da doença, perdendo outras funcionalidades e ampliando o quadro de complicações comportamentais, foi associada a memantina ao tratamento.

16 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes adultos com doença de Alzheimer (moderado-grave) o tratamento combinado de donepezila+memantina foi mais eficaz que o tratamento isolado com memantina, donepezila e/ou tratamento placebo para o desfecho cognição, medido através do mini exame do estado mental.

A revisão sistemática *pairwise* elaborada apresenta algumas limitações: i) não foram localizados estudos que comparassem memantina vs donepezila exclusivamente em pacientes grave; ii) as evidências disponíveis não reportavam o estágio de tratamento dos participantes (inicial ou manutenção); iii) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído.

Na **análise de custo-efetividade/utilidade** demonstrou-se que a incorporação da donepezila isolada e combinada com memantina resultaria em benefícios clínico e efetividade incrementais em comparação à memantina isolada e com RCEI dentro do limiar de custo-efetividade estabelecidos para o SUS.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente os valores de utilidade de estudo internacional e longo tempo de publicação. Todavia, a utilidade usada é compatível com a da população brasileira e a análise AV (sem *utility*) corrobora os achados para QALY. Adicionalmente, os custos dos serviços de saúde (excluindo medicamentos) foram provenientes de um estudo nacional sobre demência em geral e não somente de pacientes com DA grave.

Com relação à **análise impacto orçamentário**, foi identificado que uma possível ampliação da donepezila para pacientes graves no SUS poderia gerar economia ou incremento de custo, a depender do cenário e *market share* adotado. As análises de sensibilidade determinística não demonstraram alterações importantes no custo acumulado em cinco anos.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 134ª reunião ordinária da Conitec realizada no dia três de outubro de 2024, deliberaram, por unanimidade, pela incorporação da donepezila em monoterapia, devido à economia gerada para o Sistema Único de Saúde (SUS). Adicionalmente, foram desfavoráveis a incorporação da combinação livre donepezila + memantina, fundamentando tal decisão no argumento de que a evidência é proveniente de uma evidência indireta.

18 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 81/2024 foi realizada entre os dias 22 de novembro e 11 de dezembro de 2024. Durante o período estipulado, foram recebidas quatorze contribuições por meio do site da Conitec, com a inclusão de dois (02) anexos.

O formulário para registro das contribuições é composto por cinco blocos, sendo eles: (1) Recomendação preliminar da CONITEC; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; e (5) Evidências econômicas.

A seguir, apresenta-se, inicialmente, uma análise de dados qualitativos e na sequência das contribuições recebidas para os tópicos evidências clínicas e estudos econômicos. O conteúdo integral pode ser acessado na página da CONITEC (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

18.1. Método de análise de dados qualitativos

Na análise qualitativa das contribuições recebidas no contexto da Consulta Pública (CP) nº 81/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do software de planilha Microsoft Excel®.

18.2. Análise

Entre as 14 contribuições recebidas, uma não foi considerada para a análise por tratar de outro tema. Nas 13 contribuições analisadas, houve participação de 39% (n=5) de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 31% (n=4) de profissional de saúde, 15% (n=2) de interessados no tema e 15% (n=2) de organização da sociedade civil. Entre os respondentes das contribuições analisadas, a maior parte se identificou como mulher cisgênero (54%), com idade entre 40 e 59 anos (62%), se autodeclarou branca (77%) e oriunda da região Sudeste (69%), conforme indicado na **Tabela 7**.

Tabela 7. Caracterização geral dos respondentes que enviaram contribuições na Consulta Pública nº 81/2024.

		N	%
Sexo	Homem cisgênero	5	38
	Homem transgênero	0	0
	Mulher cisgênero	7	54
	Mulher transgênero	0	0
	Não-binária	0	0
	Intersexo	0	0
	Outros	1	8
Faixa etária (em anos)	Menor de 18	0	0
	18 a 24	0	0
	25 a 39	4	31
	40 a 59	8	61
	60 ou mais	1	8
Cor	Amarelo	1	8
	Branco	10	77
	Indígena	0	0
	Pardo	2	15
	Preto	0	0
Região brasileira	Norte	0	0
	Nordeste	2	15
	Sul	2	15
	Sudeste	9	69
	Centro-Oeste	0	0

Fonte: CP nº 81/2024, Conitec.

Nas contribuições analisadas, 92% dos respondentes (n=12) manifestaram-se favoravelmente à incorporação da donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer grave e 8% (n=1) não tinham opinião formada. Já com relação ao participante que não tinha opinião formada, não foi apresentada nenhuma justificativa sobre a incorporação ou não.

Entre os que apontaram que a donepezila deveria ser incorporada ao SUS, 77% (n=10) indicaram já ter experiência com a tecnologia avaliada, sendo que 60% (n=6) tiveram a experiência como profissionais de saúde e 40% (n=4) como pacientes.

Com relação aos principais argumentos favoráveis à incorporação da donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer, foram citados: 1) eficácia; 2) alto custo do medicamento; e 3) melhoria na qualidade de vida (**Quadro 20**).

Quadro 20 - Argumentos favoráveis à incorporação da donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer ao SUS, presentes nas contribuições recebidas e analisadas da CP nº 81/2024.

Argumentos favoráveis à incorporação das insulinas análogas de ação prolongada		Trechos ilustrativos de contribuições
Eficácia	Diminuição da progressão da doença	“Vejo que o medicamento em questão consegue retardar a progressão da doença, e nos casos mais graves, quando o paciente não possui mais critérios para fornecimento pelo SUS, muitos familiares optam por comprar este, alegando que auxilia na manutenção do comportamento e humor dos pacientes acometidos pela doença.” (Profissional de saúde)
	Melhora dos sintomas	“Vejo que o medicamento em questão consegue retardar a progressão da doença, e nos casos mais graves, quando o paciente não possui mais critérios para fornecimento pelo SUS, muitos familiares optam por comprar este, alegando que auxilia na manutenção do comportamento e humor dos pacientes acometidos pela doença.” (Profissional de saúde)
Alto custo do medicamento		“É um remédio importante para tratar demência e é caro. Com a incorporação ao SUS vai ajudar muitas famílias a aderirem ao tratamento dessa doença devastadora para o paciente e as pessoas que cuidam.” (Cuidador ou responsável)
Qualidade de vida		“É um medicamento essencial e de uso contínuo que ajuda a melhorar a qualidade de vida do paciente e a postergar a evolução da doença. Deveria ser incluído no SUS.” (Cuidador ou responsável)

Fonte: CP nº 81/2024, Conitec.

Entre os efeitos positivos e facilidades da donepezila, os pontos mais citados entre os respondentes das contribuições analisadas que informaram já ter tido experiência com o medicamento, foram: diminuição da progressão da doença, melhoria dos sintomas e existência de evidências científicas (**Quadro 21**).

A maior parte dos respondentes indicou não perceber dificuldades ou efeitos negativos no uso da donepezila. Contudo, como efeito negativo, foram citados alguns eventos adversos e como dificuldade, foi referida a piora dos sintomas após a necessidade de uma suspensão do medicamento, em função dos critérios estabelecidos na inclusão da donepezila ao SUS (**Quadro 21**).

Quadro 21 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 81/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

	Categorias argumentativas	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Diminuição da progressão da doença	“Retarda a progressão da doença, estabiliza humor, diminui a agitação em pacientes com demências / doença de Alzheimer.” (Profissional de saúde)
	Melhoria dos sintomas	“Diminui a velocidade do avanço da doença, melhora bem-estar e diminui os sintomas da doença de Alzheimer.” (Cuidador ou responsável)
	Existência de evidências científicas	“Existe evidências que o medicamento é adequado” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos e dificuldades	Eventos adversos	“O ponto negativo é a perda ponderal e os sintomas gastrintestinais.” (Profissional de saúde)
	Piora dos sintomas após suspensão do medicamento	“Necessidade de suspender a medicação na fase grave da doença de Alzheimer e ver o paciente piorar com isso.” (Profissional de saúde) “Pacientes fora dos critérios para fornecimento da donepezila pelo SUS param de utilizar os medicamentos e ficam mais agressivos, aumentando a sobrecarga e gerando stress ao cuidador.” (Cuidador ou responsável)

Fonte: CP Nº 81/2024, Conitec.

A respeito de outras tecnologias para o tratamento da doença de Alzheimer, 62% (n=8) dos respondentes indicaram já ter tido experiência com outras tecnologias para esta condição de saúde, as quais podem ser observadas na **Figura 7**.



Figura 7 - Outras tecnologias para o tratamento da condição de saúde, segundo os participantes da CP nº 81/2024.
 Fonte: CP Nº 81/2024, Conitec.

Nesse sentido, sobre a experiência com esses outros medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer, a eficácia foi referida como efeito positivo de seu uso, principalmente sobre o uso da memantina (**Quadro 22**). Entre os efeitos negativos ou dificuldades, foram citados a eficácia reduzida ou falhas (quando usados de forma isolada) e os eventos adversos (**Quadro 22**).

Quadro 22 - Trechos ilustrativos sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias para o tratamento da doença de Alzheimer, segundo as contribuições recebidas e analisadas da CP nº 81/2024.

	Categorias argumentativas	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Eficácia	“Melhora no controle da progressão da doença e sintomas, já é amplamente usado na rede privada.” (Profissional de saúde sobre o uso da memantina) “Melhora cognitiva, funcional e comportamental.” (Profissional de saúde sobre o uso de rivastigmina, galantamina e memantina)
Efeitos negativos e dificuldades	Eficácia reduzida	“Falha no controle apenas com memantina.” (Profissional de saúde sobre o uso da memantina) “Estabilização temporária dos sintomas cognitivos.” (Profissional de saúde sobre o uso de rivastigmina, galantamina e memantina) “Pouca melhora.” (Profissional de saúde sobre o uso da quetiapina)
	Eventos adversos	“Efeitos colaterais gastrointestinais.” (Profissional de saúde sobre o uso de rivastigmina, galantamina e memantina)

Fonte: CP nº 81/2024, Conitec.

Assim, os principais temas abordados nas contribuições recebidas referiram-se a argumentos favoráveis à incorporação da donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer grave, como a eficácia do medicamento, o alto custo para acessá-lo sem ser pelo SUS e a melhoria na qualidade de vida dos pacientes. As opiniões sugerem que há redução da progressão da doença e melhora dos sintomas, mesmo nos estágios mais avançados da doença, havendo uma piora dos sintomas quando existe a necessidade de suspensão da donepezila. Foi indicado que como efeito negativo há a existência de eventos adversos gastrointestinais, conforme sintetizado na **Figura 8**.

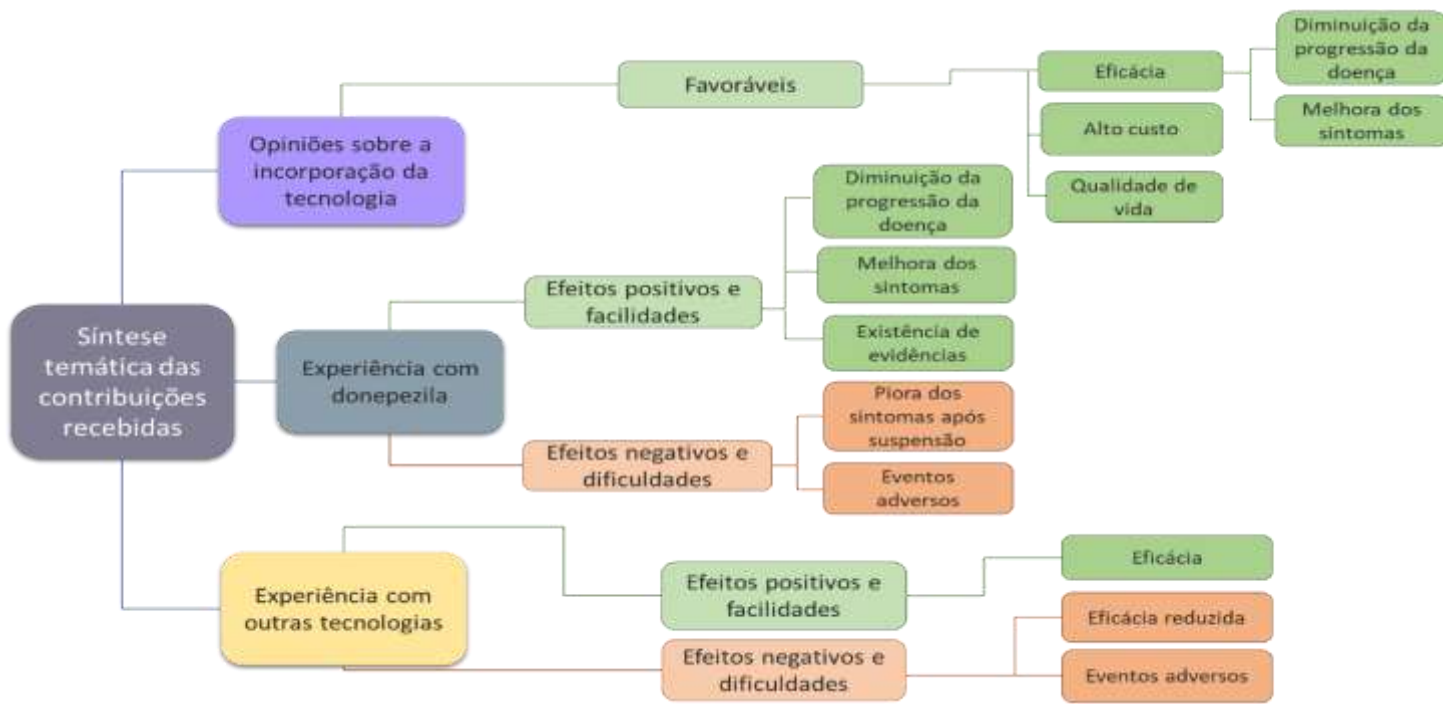


Figura 8 - Mapa temático das contribuições recebidas referentes à Consulta Pública nº 81/2024 - Donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer.

Fonte: CP Nº 81/2024, Conitec.

18.3. Contribuições para o tópico evidências científicas

A entidade Crônicos do Dia a Dia (CDD) e a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) contribuíram com a consulta pública reconhecendo a efetividade clínica da donepezila na melhora dos sintomas cognitivos e funcionais em paciente com doença de Alzheimer especialmente nos estágios moderados e graves da doença. As entidades apresentam concordância de que a donepezila é mais uma opção valiosa de tratamento disponibilizada pelo SUS, destacando os benefícios referenciado pelos estudos atualmente disponíveis.

A CDD defendeu a incorporação da donepezila no SUS com base em evidências científicas já disponíveis e que comprovam sua efetividade em todos os estágios da doença, incluindo o Alzheimer grave.

Todavia, a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia ressaltou a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para uma recomendação ainda mais robusta sobre o uso da donepezila em diferentes graus da doença.

Adicionalmente, a SBGG destacou os achados de uma revisão Cochrane sugerindo que descontinuação do uso dos inibidores da colinesterase pode levar à piora cognitiva, de sintomas neuropsiquiátricos e funcionalidade.

Por fim, as entidades reforçam que a decisão de usar a donepezila deve ser individualizada e levar em conta fatores como benefícios, efeitos adversos e custo financeiro.

18.4. Contribuições para o tópico estudos econômicos

Não houve contribuições para o tópico estudos econômicos.

19. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, na 137ª Reunião Ordinária, no dia 13 de fevereiro de 2025, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da donepezila para pacientes com doença de Alzheimer grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação inicial desfavorável à incorporação da terapia combinada com memantina foi revisada pelo plenário e modificada para favorável. A revisão da recomendação ocorreu em função de uma análise mais detalhada sobre o tratamento na população incluída nos estudos em que a associação entre memantina e donepezila foi avaliada, considerando também que o Ministério da Saúde preconizava o uso da associação em indivíduos diagnosticados com a forma moderada da doença. Nesse sentido, considerando que a população incluída nesses estudos era composta por pacientes com a forma moderada a grave da doença e que para pacientes que já fazem o uso da combinação na fase moderada poderia ser prejudicial a retirada em fases mais graves da doença, de acordo com as especialistas médicas presentes na reunião, mantendo-se a coerência clínica do tratamento, emitiu-se recomendação favorável à incorporação da donepezila em monoterapia ou associada à memantina para tratamento da forma grave da doença. Foi assinado o registro de deliberação 973/2025.

20. DECISÃO FINAL

PORTARIA SECTICS/MS Nº 20, DE 12 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a donepezila para pacientes com doença de Alzheimer grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.088562/2024-83.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a donepezila para pacientes com doença de Alzheimer grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FERNANDA DE NEGRI

21. REFERÊNCIAS

1. Geldmacher DS, Frolich L, Doody RS, Erkinjuntti T, Vellas B, Jones RW, et al. Realistic expectations for treatment success in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2006;10(5):417–29.
2. Schilling LP, Balthazar MLF, Radanovic M, Forlenza OV, Silagi ML, Smid J, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2022 Sep;16(3 suppl 1):25–39.
3. Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*. 2023 Feb;19(2):658–70.
4. 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. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24:e210018.
5. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–66.
6. GBD 2016 Dementia Collaborators. 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*. 2019 Jan;18(1):88–106.
7. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10248):413–46.
8. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):317–30.
9. Kim JH. Genetics of Alzheimer's Disease. *Dement Neurocogn Disord*. 2018 Dec;17(4):131–6.
10. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Aug 9;9(1):60.
11. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>
12. Caramelli P, Bottino CMC. Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD). *J Bras Psiquiatr*. 2007;56(2):83–7.
13. Grossberg GT, Tong G, Burke AD, Tariot PN. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(4):1157–71.
14. Pfizer. Eranz® Pfizer Brasil Ltda. Comprimido Revestido 5 mg, 10 mg.
15. ANVISA. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
16. Brasil. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em saúde [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 19]. Available from: <http://bps.saude.gov.br>
17. Veroniki AA, Ashoor HM, Rios P, Seitidis G, Stewart L, Clarke M, et al. Comparative safety and efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's dementia: a systematic review with individual patient data network meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Apr 26;12(4):e053012.
18. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1057–65.
19. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Jul 31;69(5):459–69.

20. Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(5):399–407.
21. Jia J, Wei C, Jia L, Tang Y, Liang J, Zhou A, et al. Efficacy and Safety of Donepezil in Chinese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(4):1495–504.
22. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, et al. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S51-6.
23. Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol*. 1994 Jan;51(1):41–5.
24. Saxton J, McGonigle K, Boller F, Swihart A. The severe impairment battery. Vol. 1. San Antonio: Pearson; 1993.
25. Cintra FCM da C, Cintra MTG, Nicolato R, Bertola L, Ávila RT, Malloy-Diniz LF, et al. Functional decline in the elderly with MCI: Cultural adaptation of the ADCS-ADL scale. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Jul;63(7):590–9.
26. Howard R, Phillips P, Johnson T, O'Brien J, Sheehan B, Lindesay J, et al. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Aug;26(8):812–7.
27. Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH, Coulton S, Treloar A, et al. Efficacy of Memantine for Agitation in Alzheimer's Dementia: A Randomised Double-Blind Placebo Controlled Trial. *PLoS One*. 2012 May 2;7(5):e35185.
28. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2003 Apr 3;348(14):1333–41.
29. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007 Oct 4;357(14):1382–92.
30. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):613–20.
31. Araki T, Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, et al. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Sep;29(9):881–9.
32. Brasil. Ministério da Saude. 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. [Internet]. 2012. Available from: www.saude.gov.br
33. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):3–9.
34. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412–4.
35. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Jun;16(3):247–53.
36. 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):e0193209.
37. Brasil. Banco Central do Brasil [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://www.bcb.gov.br/>
38. Brasil. Banco Central do Brasil. Inflação [Internet]. Inflação. 2023 [cited 2023 Dec 19]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>
39. Liang CS, Li DJ, Yang FC, Tseng PT, Carvalho AF, Stubbs B, et al. Mortality rates in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2021 Aug;2(8):e479–88.

40. Yunusa I, Alsahali S, Rane A, Egualé T. Comparative Value of Cholinesterase Inhibitors and Memantine in Persons with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the United States: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Alzheimers Dis Rep*. 2021;5(1):705–13.
41. Neumann PJ, Kuntz KM, Leon J, Araki SS, Hermann RC, Hsu MA, et al. Health utilities in Alzheimer's disease: a cross-sectional study of patients and caregivers. *Med Care*. 1999 Jan;37(1):27–32.
42. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. [Internet]. Brasília. 2022 [cited 2023 Dec 19]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-es-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
43. Brasil. Ministério da Saúde. Sabeis - Sala Aberta de Inteligência em Saúde [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://sabeis-ats.shinyapps.io/painel/>
44. 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Jun 1;78(6):1060–8.
45. 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. *Med Decis Making*. 2012;32(5):733–43.
46. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(7):533–45.
47. Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, Skaar TC, Li L, Hendrie HC, et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jul 14;65(7):1497–504.

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Processo de seleção dos estudos da overview de revisões sistemáticas.	66
Figura A 2. Avaliação de risco de viés sumarizada para cognição.	72
Figura A 3. Avaliação de risco de viés detalhada para cognição.	72
Figura A 4. Avaliação de risco de viés sumarizada para capacidade funcional.	72
Figura A 5. Avaliação de risco de viés detalhada para capacidade funcional.	73
Figura A 6. Avaliação de risco de viés sumarizada para eventos adversos.	73
Figura A 7. Avaliação de risco de viés detalhada para eventos adversos.	73

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca na plataforma EMBASE para revisões sistemáticas.	55
Quadro A 2. Estratégia de busca na plataforma PubMed para revisões sistemáticas.	56
Quadro A 3. Estratégia de busca na plataforma Cochrane Library para revisões sistemáticas.	58
Quadro A 4. Estratégia de busca na plataforma EMBASE para ensaios clínicos.	59
Quadro A 5. Estratégia de busca na plataforma PUBMED para ensaios clínicos.	60
Quadro A 6. Revisões sistemáticas excluídas na elegibilidade.	67
Quadro A 7. Estudos primários excluídos na elegibilidade.	70

APÊNDICE 1. Métodos da síntese de evidências clínicas.

Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com DA grave. Sublinha-se que a donepezila está aprovada na Anvisa para o tratamento sintomático da demência de intensidade leve, moderadamente grave e grave.

Em reunião de definição de perguntas realizada em agosto de 2022 entre o grupo gestor, grupo elaborador (especialistas e pesquisadores) foi definida que a população corresponderia aos indivíduos recentemente diagnosticados com demência grave *Clinical Dementia Rating* (CDR = 3) em início de terapia e aqueles com indicação de manutenção do tratamento que progridem para demência grave (CDR = 3). Entretanto, durante a validação da pergunta foi identificada que a evidência disponível para donepezila não faz referência ao estágio do tratamento (início/manutenção), ademais, os estudos trazem a definição estágio grave através do *Mini Exame do Estado Mental* (MEEM) e não do CDR.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é donepezila em monoterapia ou associada à memantina.

Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são memantina isolada ou placebo.

Desfechos

Em reunião realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia e segurança. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários (críticos):

- Função cognitiva: domínio comportamental que descreve as capacidades individuais envolvendo interação social, memória, orientação, linguagem, atenção, práxis, habilidade visuoespacial, construção e orientação para nomear. A função cognitiva pode ser avaliada pelo *Severel Impairment Battery* (SIB) apresentando pontuações que variam de 0 a 100, com pontuações mais baixa indicando sintomas mais grave de demência. O SIB é descrito como melhor ferramenta de avaliação cognitiva em pacientes com demência grave^{1,2}. A função cognitiva também pode ser avaliada pelo MEEM, que é composto por um breve questionário de 30 pontos, onde pontuações indicam: ≥ 27 pontos (normal), 21 a 24 pontos (perda cognitiva leve), 10 a 20 pontos (perda cognitiva moderada) e ≤ 9 pontos (perda cognitiva grave)^{3,4}. Adicionalmente podem ser utilizados para avaliar a função cognitiva o *General Practitioner Assessment of Cognition* (GPCOG), *Short Form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (Short

IQCODE), Mini-Cog™©, *Eight-Item Informant Interview to Differentiate Aging and Dementia* (AD8) e o *Alzheimer's Association Recommendations for Operationalizing the Detection of Cognitive Impairment During the Medical Annual Wellness Visit in a Primary Care Setting*⁵.

Secundários (importantes):

- Capacidade funcional (i.e., atividades de vida diária): envolve as capacidades para as atividades de vida diária. Foi medido pelo *Alzheimer Disease Cooperative Study – Atividades de vida diária* (ADCS-ADL), administrado por meio de uma entrevista com o cuidador. A pontuação pode variar de 0 a 54, com pontuações mais baixa indicando maior comprometimento funcional⁶⁻⁸.
- Eventos adversos: eventos relacionados ao tratamento que causaram ou tem potencialidade de causar algum tipo de dano, reversível ou irreversível⁹.
- Qualidade de vida: é uma medida subjetiva de indivíduo sobre sua realidade de vida, no seu contexto cultural e sistema de valores que está inserido amparado pelos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações^{10,11}.
- Sintomas neuropsiquiátricos: conjunto de sintomas comuns e que estão presentes na demência, incluem: apatia, depressão, distúrbios do sono, alucinações, delírios, psicose, agitação e agressão^{44,45}.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, com ou sem meta-análises e/ou ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 2 ou 3. Não foi feita restrição para data de publicação.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: PubMed, EMBASE e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Nos quadros a seguir detalham-se as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, realizadas em julho de 2023, visando a identificação de revisões sistemáticas.

Quadro A 1. Estratégia de busca na plataforma EMBASE para revisões sistemáticas.

No.	Estratégia	Resultados
#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	211
#12	#3 AND #10 AND #11	912
#11	('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR	782405

	'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review(it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	
#10	#6 OR #9	28204
#9	#7 OR #8	13697
#8	'1 amino 3, 5 dimethyladamantane' OR '1, 3 dimethyl 5 adamantanamine' OR '1, 3 dimethyl 5 aminoadamantane' OR '3, 5 dimethyl 1 adamantamine' OR '3, 5 dimethyl 1 adamantanamine' OR '3, 5 dimethyl 1 adamantylamine' OR '3, 5 dimethyl 1 aminoadamantane' OR '3, 5 dimethylaminoadamantane' OR '5 amino 1, 3 dimethyladamantane' OR 'adamantane, 5 amino 1, 3 dimethyl' OR 'adaxor' OR 'akatinol' OR 'almerzac' OR 'alzantin' OR 'alzedem' OR 'axura' OR 'biomentin' OR 'cognomem' OR 'd 145' OR 'd145' OR 'demenco' OR 'ebix' OR 'ebixa' OR 'ebixza' OR 'lu 00 800' OR 'lu 00800' OR 'lu00 800' OR 'lu00800' OR 'lyn 057' OR 'lyn057' OR 'mantinex' OR 'mantomed' OR 'marixino' OR 'maruxa' OR 'maryzola' OR 'memabix' OR 'memamed' OR 'memando' OR 'memantine hcl' OR 'memantine hydrochloride' OR 'memantine nitrate' OR 'memory' OR 'memaxa' OR 'memigmin' OR 'memini' OR 'memixa' OR 'memolan' OR 'memolan initial' OR 'mirvedol' OR 'mn 08' OR 'mn08' OR 'mobius (drug)' OR 'morysa' OR 'namenda' OR 'namenda xr' OR 'nemdatine' OR 'nemedan' OR 'nsc 102290' OR 'nsc102290' OR 'polmatine' OR 'sun y7017' OR 'sunny7017' OR 'uxamax' OR 'valios' OR 'zalatine' OR 'zenmem' OR 'memantine'	13697
#7	'memantine'/exp	12920
#6	#4 OR #5	18782
#5	'1 benzyl 4 [(5, 6 dimethoxy 1 oxo 2 indanyl) methyl] piperidine' OR '2 (1 benzyl 4 piperidylmethyl) 5, 6 dimethoxy 1 indanone' OR '2 [(1 benzylpiperidin 4 yl) methyl] 5, 6 dimethoxy 2, 3 dihydroinden 1 one' OR '2, 3 dihydro 5, 6 dimethoxy 2 [[1 (phenylmethyl) 4 piperidinyl] methyl] 1h inden 1 one' OR '5, 6 dimethoxy 2 [[1 (phenylmethyl) piperidin 4 yl] methyl] 2, 3 dihydroinden 1 one' OR 'adlarity' OR 'adonep' OR 'adtreat' OR 'alertan' OR 'alzancer' OR 'alzepezil' OR 'alzepil' OR 'alzil' OR 'apo-doperil' OR 'aricept' OR 'aricept evess' OR 'aricept flas' OR 'aricept odt' OR 'aripezil' OR 'aripil' OR 'asenta' OR 'blixie' OR 'caricia' OR 'cenipil' OR 'ciclodin (donepezil)' OR 'cogiton' OR 'cogiton odt' OR 'covolos' OR 'darezil' OR 'darizol' OR 'davia' OR 'demelan' OR 'dementis' OR 'demezilon' OR 'destezil' OR 'dezial' OR 'dkf 310' OR 'dkf310' OR 'donebrain' OR 'donecept' OR 'donectil' OR 'donectil odt' OR 'donefien' OR 'donegal (drug)' OR 'doneliquid geriasan' OR 'donepesan' OR 'donepestan' OR 'donepex' OR 'donepezil hydrochloride' OR 'doneprion' OR 'donerion' OR 'donestad' OR 'donester' OR 'donesyn' OR 'donpethon' OR 'dospelin' OR 'dozept' OR 'dozilax' OR 'e 2020' OR 'e 2022' OR 'e2020' OR 'e2022' OR 'eranz' OR 'filosept' OR 'hania' OR 'kognezil' OR 'landex' OR 'lixben' OR 'lizidra' OR 'medozil' OR 'memac' OR 'memorion' OR 'memorit' OR 'nal 8812' OR 'nal 8817' OR 'nal8812' OR 'nal8817' OR 'navazil' OR 'napanizil' OR 'neperion' OR 'nepezil' OR 'nepla' OR 'oromentis' OR 'palixid' OR 'pamigen' OR 'penezil' OR 'pezale' OR 'peziled' OR 'pezimax' OR 'promemore' OR 'rafazil' OR 'ricordo' OR 'sulbenin' OR 'tuadin' OR 'uxazen' OR 'venaxen' OR 'yasnal' OR 'yasnoro' OR 'zakalmer' OR 'zauton' OR 'zinocept' OR 'zopitel' OR 'donepezil'	18782
#4	'donepezil'/exp	15858
#3	#1 OR #2	304439
#2	'alzheimer disease' OR 'alzheimer`s disease' OR 'alzheimers disease' OR 'alzheimer dementia' OR 'alzheimer fibrillary change' OR 'alzheimer fibrillary lesion' OR 'alzheimer neurofibrillary change' OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration' OR 'alzheimer neuron degeneration' OR 'alzheimer perusini disease' OR 'alzheimer sclerosis' OR 'alzheimer syndrome' OR 'alzheimer`s disease' OR 'alzheimers disease' OR 'cortical sclerosis, diffuse' OR 'dementia, alzheimer' OR 'diffuse cortical sclerosis' OR 'late onset alzheimer disease' OR 'alzheimer disease'	304439
#1	'alzheimer disease'/exp	247834

Quadro A 2. Estratégia de busca na plataforma PubMed para revisões sistemáticas.

	Onset[Title/Abstract])) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease[Title/Abstract])) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD[Title/Abstract])) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Early Onset[Title/Abstract])) OR (Early Onset Alzheimer Disease[Title/Abstract])) OR (Presenile Alzheimer Dementia[Title/Abstract]))	
2	((((((((((((((((((((((((((((Alzheimer Dementia[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Dementias[Title/Abstract])) OR (Dementia, Alzheimer[Title/Abstract])) OR (Alzheimer's Disease[Title/Abstract])) OR (Dementia, Senile[Title/Abstract])) OR (Senile Dementia[Title/Abstract])) OR (Dementia, Alzheimer Type[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Type Dementia[Title/Abstract])) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD[Title/Abstract])) OR (Dementia, Alzheimer-Type (ATD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Type Senile Dementia[Title/Abstract])) OR (Primary Senile Degenerative Dementia[Title/Abstract])) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Sclerosis[Title/Abstract])) OR (Sclerosis, Alzheimer[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Syndrome[Title/Abstract])) OR (Alzheimer's Diseases[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Diseases[Title/Abstract])) OR (Alzheimers Diseases[Title/Abstract])) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type[Title/Abstract])) OR (Acute Confusional Senile Dementia[Title/Abstract])) OR (Senile Dementia, Acute Confusional[Title/Abstract])) OR (Dementia, Presenile[Title/Abstract])) OR (Presenile Dementia[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Late Onset[Title/Abstract])) OR (Late Onset Alzheimer Disease[Title/Abstract])) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset[Title/Abstract])) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease[Title/Abstract])) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD[Title/Abstract])) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Early Onset[Title/Abstract])) OR (Early Onset Alzheimer Disease[Title/Abstract])) OR (Presenile Alzheimer Dementia[Title/Abstract])	162,060
1	"Alzheimer Disease"[Mesh]	119,558

Quadro A 3. Estratégia de busca na plataforma Cochrane Library para revisões sistemáticas.

#28	Acute Confusional Senile Dementia	3
#29	Senile Dementia, Acute Confusional	3
#30	Late Onset Alzheimer Disease	182
#31	Alzheimer Disease, Late Onset	182
#32	Familial Alzheimer Disease (FAD)	2
#33	Familial Alzheimer Diseases (FAD)	2
#34	Alzheimer Disease, Familial (FAD)	2
#35	Focal Onset Alzheimer's Disease	28
#36	Alzheimer's Disease, Focal Onset	28
#37	{OR #1-#36}	15271
#38	MeSH descriptor: [Donepezil] explode all trees	706
#39	Erantz	1
#40	Donepezilium Oxalate Trihydrate	0
#41	Aricept	185
#42	Donepezil Hydrochloride	204
#43	E2020	64
#44	E-2020	21
#45	E 2020	45321
#46	{OR #38-#45}	46241
#47	MeSH descriptor: [Memantine] explode all trees	483
#48	D145	1
#49	D-145	10
#50	D 145	7522
#51	Ebixa	47
#52	Namenda	34
#53	Axura	12
#54	Memantine Hydrochloride	86
#55	{OR #47-#54}	8088
#56	#37 AND #46 AND #55	99

Fonte: elaboração própria.

Nos quadros a seguir detalham-se as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, realizadas em agosto de 2023, visando a atualização das revisões sistemáticas identificadas.

Quadro A 4. Estratégia de busca na plataforma EMBASE para ensaios clínicos.

No.	Estratégia	Resultados
#14	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [preprint]/lim) AND [2016-2023]/py	51
#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	2.281
#12	#3 AND #10 AND #11	6.118
#11	#6 OR #9	28.002
#10	random*:ab,ti OR ((clinical NEXT/1 trial*):de,ab,ti) OR 'health care quality'/exp OR 'health care quality	6.668.623
#9	#9. #7 OR #8	13.580
#8	'1 amino 3, 5 dimethyladamantane' OR '1, 3 dimethyl 5 adamantanamine' OR '1, 3 dimethyl 5 aminoadamantane' OR '3, 5 dimethyl 1 adamantamine' OR '3, 5 dimethyl 1 adamantanamine' OR '3, 5 dimethyl 1 adamantylamine' OR '3, 5 dimethyl 1 aminoadamantane' OR '3, 5 dimethylaminoadamantane' OR '5 amino 1, 3 dimethyladamantane' OR 'adamantane, 5 amino 1, 3 dimethyl' OR 'adaxor' OR 'akatinol' OR 'almerzac' OR 'alzantin' OR 'alzedem' OR 'axura' OR 'biomentin' OR 'cognomem' OR 'd 145' OR 'd145' OR 'demenco' OR 'ebix' OR 'ebixa' OR 'ebixa' OR 'lu 00 800' OR 'lu	13.580

	00800' OR 'lu00 800' OR 'lu00800' OR 'lyn 057' OR 'lyn057' OR 'mantinex' OR 'mantomed' OR 'marixino' OR 'maruxa' OR 'maryzola' OR 'memabix' OR 'memamed' OR 'memando' OR 'memantine hcl' OR 'memantine hydrochloride' OR 'memantine nitrate' OR 'memory' OR 'memaxa' OR 'memigmin' OR 'memini' OR 'memixa' OR 'memolan' OR 'memolan initial' OR 'mirvedol' OR 'mn 08' OR 'mn08' OR 'mobius (drug)' OR 'morysa' OR 'namenda' OR 'namenda xr' OR 'nemdatine' OR 'nemedan' OR 'nsc 102290' OR 'nsc102290' OR 'polmatine' OR 'sun y7017' OR 'sunny7017' OR 'uxamax' OR 'valios' OR 'zalatine' OR 'zenmem' OR 'memantine'	
#7	memantine'/exp	12.813
#6	#4 OR #5	18.645
#5	'1 benzyl 4 [(5, 6 dimethoxy 1 oxo 2 indanyl) methyl] piperidine' OR '2 (1 benzyl 4 piperidylmethyl) 5, 6 dimethoxy 1 indanone' OR '2 [(1 benzylpiperidin 4 yl) methyl] 5, 6 dimethoxy 2, 3 dihydroinden 1 one' OR '2, 3 dihydro 5, 6 dimethoxy 2 [[1 (phenylmethyl) 4 piperidinyl] methyl] 1h inden 1 one' OR '5, 6 dimethoxy 2 [[1 (phenylmethyl) piperidin 4 yl] methyl] 2, 3 dihydroinden 1 one' OR 'adlarity' OR 'adonep' OR 'adtreat' OR 'alertan' OR 'alzancer' OR 'alzepezil' OR 'alzepil' OR 'alzil' OR 'apo-doperil' OR 'aricept' OR 'aricept evess' OR 'aricept flas' OR 'aricept odt' OR 'aripezil' OR 'aripil' OR 'asenta' OR 'blixie' OR 'caricia' OR 'cenipil' OR 'ciclodin (donepezil)' OR 'cogiton' OR 'cogiton odt' OR 'covolos' OR 'darezil' OR 'darizol' OR 'davia' OR 'demelan' OR 'dementis' OR 'demezilon' OR 'destezil' OR 'dezial' OR 'dkf 310' OR 'dkf310' OR 'donebrain' OR 'donecept' OR 'donectil' OR 'donectil odt' OR 'donefien' OR 'donegal (drug)' OR 'doneliquid geriasan' OR 'donepesan' OR 'donepestan' OR 'donepex' OR 'donepezil hydrochloride' OR 'doneprion' OR 'donerion' OR 'donestad' OR 'donester' OR 'donesyn' OR 'donpethon' OR 'dospelin' OR 'dozept' OR 'dozilax' OR 'e 2020' OR 'e 2022' OR 'e2020' OR 'e2022' OR 'eranz' OR 'filosept' OR 'hania' OR 'kognezil' OR 'landex' OR 'lixben' OR 'lizidra' OR 'medozil' OR 'memac' OR 'memorion' OR 'memorit' OR 'nal 8812' OR 'nal 8817' OR 'nal8812' OR 'nal8817' OR 'navazil' OR 'nepanizil' OR 'neperion' OR 'nepezil' OR 'nepla' OR 'oromentis' OR 'palixid' OR 'pamigen' OR 'penezil' OR 'pezale' OR 'peziled' OR 'pezimax' OR 'promemore' OR 'rafazil' OR 'ricordo' OR 'sulbenin' OR 'tuadin' OR 'uxazen' OR 'venaxen' OR 'yasnal' OR 'yasnor' OR 'zakalmer' OR 'zauton' OR 'zinocept' OR 'zopitel' OR 'donepezil'	18.645
#4	'donepezil'/exp	15.755
#3	#1 OR #2	302.382
#2	'alzheimer disease' OR 'alzheimer`s disease' OR 'alzheimers disease' OR 'alzheimer dementia' OR 'alzheimer fibrillary change' OR 'alzheimer fibrillary lesion' OR 'alzheimer neurofibrillary change' OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration' OR 'alzheimer neuron degeneration' OR 'alzheimer perusini disease' OR 'alzheimer sclerosis' OR 'alzheimer syndrome' OR 'alzheimer`s disease' OR 'alzheimers disease' OR 'cortical sclerosis, diffuse' OR 'dementia, alzheimer' OR 'diffuse cortical sclerosis' OR 'late onset alzheimer disease' OR 'alzheimer disease'	302.382
#1	'alzheimer disease'/exp	246.182

Quadro A 5. Estratégia de busca na plataforma PUBMED para ensaios clínicos.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0)¹⁵. A avaliação foi feita no nível do estudo, dos desfechos primários deste PTC e do resultado, quando pertinente. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi feita considerando a ferramenta AMSTAR-2.

Síntese e análise dos dados

Foi selecionada e sintetizado os dados de uma revisão sistemática de alta qualidade. A síntese e análise dos dados da revisão sistemática foi feita de forma narrativa detalhando os resultados, focando nas evidências disponíveis para donepezila isolada e/ou associada à memantina.

Uma síntese e análise dos dados específica para pacientes com DA grave foi necessária e, nesse caso, os estudos primários recuperados na busca específica foram considerados para metanálise direta, avaliando a homogeneidade por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises. A seguir apresentamos as principais características de cada síntese e análise, segundo tipo:

Síntese e representação individual dos resultados: As características do estudo, características dos participantes, avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito (características dos participantes).

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou certeza da evidência da metanálise em rede da revisão sistemática incluída foi avaliada considerando *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA)¹⁶. Foi realizada representação conforme relato da metanálise.

A qualidade ou certeza da evidência de meta-análises diretas para DA grave realizadas pelo NATS foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), avaliando-se a qualidade da evidência para cada desfecho metanalisado¹⁷.

Desfechos primários deste PTC foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (risco de viés dos estudos avaliados, viés de relato/publicação, evidência indireta,

imprecisão, heterogeneidade e incoerência). No *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*¹⁸, o GRADE não é recomendado em detrimento ao CINeMA, e vice-versa, para avaliação da qualidade da evidência em meta-análises em rede. Mas o CINeMA é preferível para redes com muitas alternativas, podendo ser implantado em redes com mais do que 2 estudos.

Referências

1. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, et al. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S51-6.
2. Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol*. janeiro de 1994;51(1):41-5.
3. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. novembro de 1975;12(3):189-98.
4. Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics*. julho de 1991;46(7):54-8, 63, 66.
5. Task Force Consensus Statement. Alzheimer's Association Expert Task Force. Alzheimer's Association Expert Task Force Consensus Statement on CMS Proposed Billing Code for the Assessment and Care Planning for Individuals with Cognitive Impairment. [Internet]. [citado 17 de janeiro de 2024]. Disponível em: http://act.alz.org/site/DocServer/Taskforce_Consensus_Statement_FINAL.pdf?docID=51841.
6. Cintra FCM da C, Cintra MTG, Nicolato R, Bertola L, Ávila RT, Malloy-Diniz LF, et al. Functional decline in the elderly with MCI: Cultural adaptation of the ADCS-ADL scale. *Rev Assoc Med Bras*. julho de 2017;63(7):590-9.
7. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S33-9.
8. Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D, Alzheimer's Disease Cooperative Study. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. julho de 2005;11(4):446-53.
9. National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet]. Department of Health and Human Services. 2017 [citado 7 de setembro de 2023]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
10. World Health Organization W. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. novembro de 1995;41(10):1403-9.
11. Phan S V, Osa S, Morgan JC, Inyang M, Fagan SC. Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: Considerations for Pharmacotherapy in the USA. *Drugs R D*. junho de 2019;19(2):93-115.
12. Caramelli P, Bottino CMC. Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD). *J Bras Psiquiatr*. 2007;56(2):83-7.
13. Moons P, Budts W, De Geest S. Critique on the conceptualisation of quality of life: A review and evaluation of different conceptual approaches. *Int J Nurs Stud*. setembro de 2006;43(7):891-901.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210.
15. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
16. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 3 de abril de 2020;17(4):e1003082. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003082>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:380-2.
18. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Handbook. 2021. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.

APÊNDICE 2. Processo de seleção dos estudos da *overview* de revisões sistemáticas

Foram triados 415 registros de revisão sistemática. Ao final do processo, 1 revisão sistemáticas com metanálise em rede foi incluída.

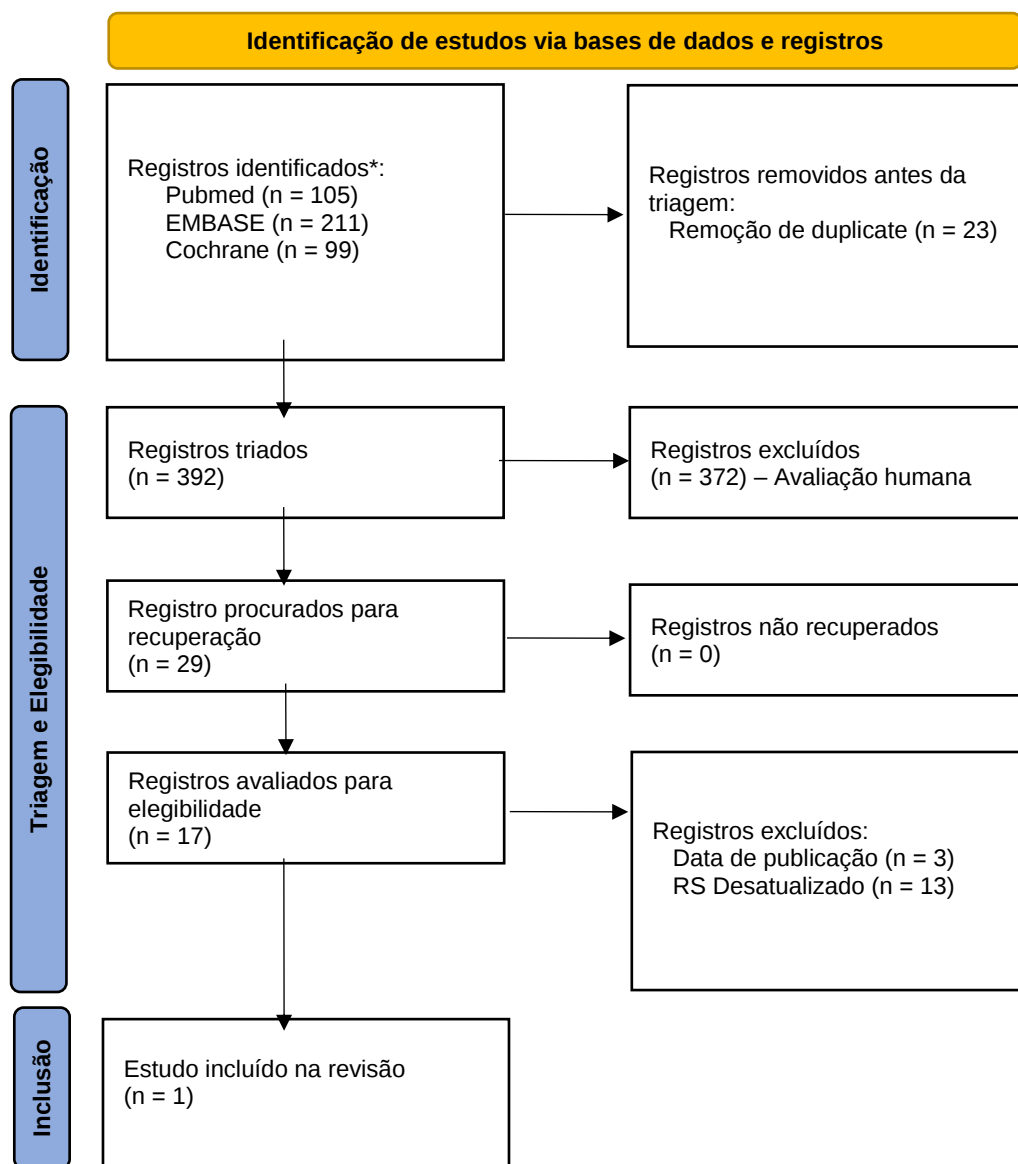


Figura A 1. Processo de seleção dos estudos da overview de revisões sistemáticas.

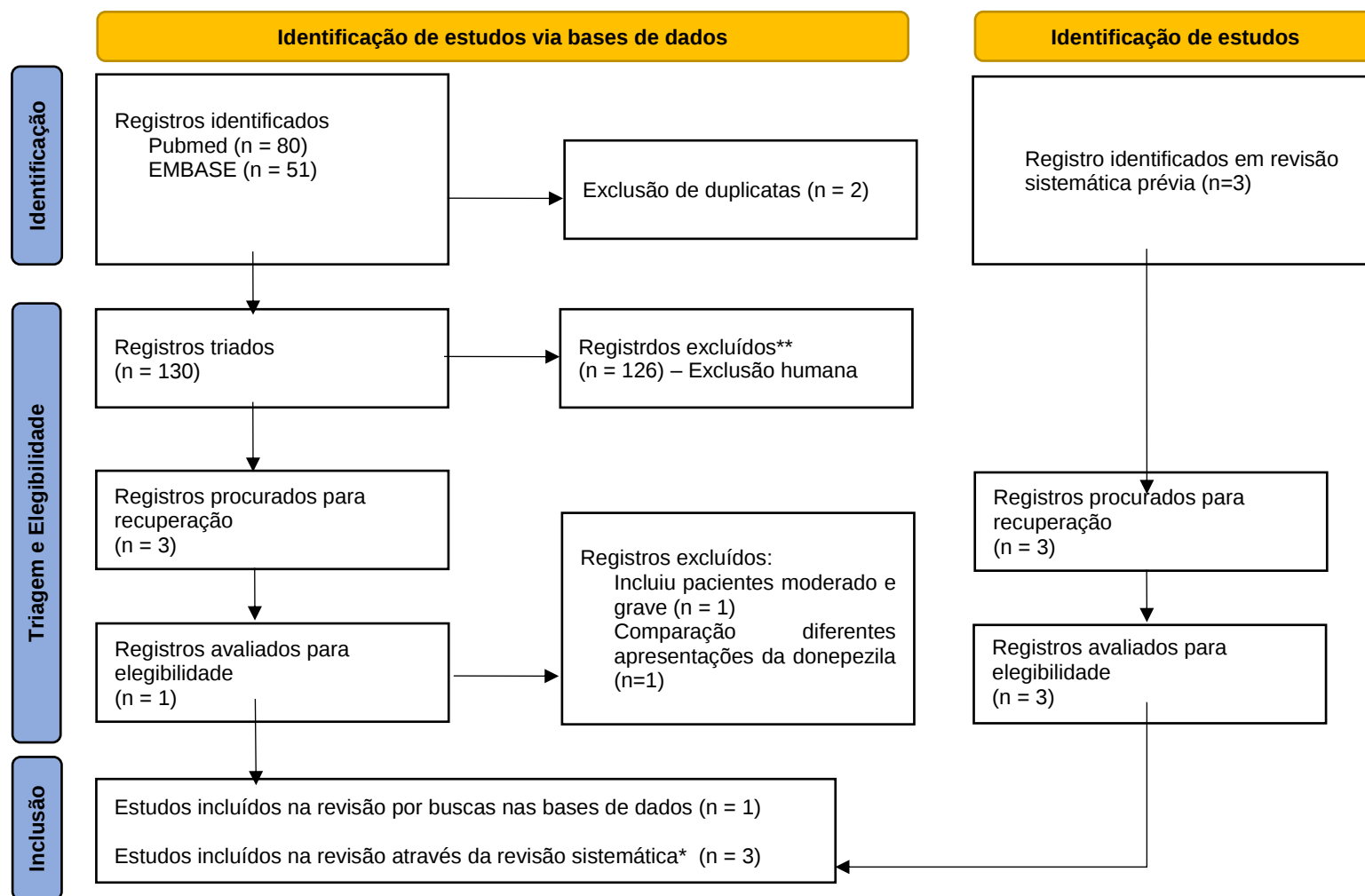
APÊNDICE 3. Lista de estudos excluídos na elegibilidade

Quadro A 6. Revisões sistemáticas excluídas na elegibilidade.

Estudo Excluído	Motivo
Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. <i>Alzheimers Res Ther</i> . 2013 Jan 21;5(1):6. doi: 10.1186/alzrt160. PMID: 23336974; PMCID: PMC3580327.	Desatualizada
Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, Chou KR. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. <i>PLoS One</i> . 2017 Aug 21;12(8):e0183586. doi: 10.1371/journal.pone.0183586. PMID: 28827830; PMCID: PMC5565113.	Desatualizada
Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2013;35(2):349-61. doi: 10.3233/JAD-122140. PMID: 23411693.	Desatualizada
Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. <i>Brain Behav</i> . 2020 Nov;10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914577; PMCID: PMC7667299.	Desatualizada
Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Interv Aging</i> . 2008;3(2):211-25. PMID: 18686744; PMCID: PMC2546466.	Desatualizada
Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Neural Regen Res</i> . 2019 May;14(5):805-816. doi: 10.4103/1673-5374.249228. PMID: 30688266; PMCID: PMC6375033.	Desatualizada
Kaduszkiewicz H, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H, Zimmermann T. Fragliche Evidenz für den Einsatz des Cholinesterasehemmers Donepezil bei Alzheimer-Demenz -- eine systematische Übersichtsarbeit [Doubtful evidence for the use of the cholinesterase inhibitor donepezil in patients with dementia--a systematic review]. <i>Fortschr Neurol Psychiatr</i> . 2004 Oct;72(10):557-63. German. doi: 10.1055/s-2004-830077. PMID: 15472779.	Desatualizada
Knorz AL, Quante A. Alzheimer's Disease: Efficacy of Mono- and Combination Therapy. A Systematic Review. <i>J Geriatr Psychiatry Neurol</i> . 2022 Jul;35(4):475-486. doi: 10.1177/08919887211044746. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34476990; PMCID: PMC9210120.	Desatualizada
Li DD, Zhang YH, Zhang W, Zhao P. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. <i>Front Neurosci</i> . 2019 May 15;13:472. doi: 10.3389/fnins.2019.00472. PMID: 31156366; PMCID: PMC6529534.	Excluído por data de publicação
Liang J, Li J, Jia R, Wang Y, Wu R, Zhang H, Hang L, Xu Y. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. <i>Clin Interv Aging</i> . 2018 Oct 18;13:2061-2073. doi: 10.2147/CIA.S184968. PMID: 30425461; PMCID: PMC6201988.	Desatualizada
Molino, 2013 - Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: a review of clinical trials. <i>ScientificWorldJournal</i> . 2013 Oct 29;2013:925702. doi: 10.1155/2013/925702. PMID: 24288512; PMCID: PMC3830825.	Desatualizada
Schmitt FA, Wichems CH. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. <i>Prim Care Companion J Clin Psychiatry</i> . 2006;8(3):158-9. doi: 10.4088/pcc.v08n0306. PMID: 16912819; PMCID: PMC1540387.	Desatualizada
Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2014;41(2):615-31. doi: 10.3233/JAD-132690. PMID: 24662102.	Desatualizada
Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, Ivory JD, Khan PA, Yazdi F, Ghassemi M, Blondal E, Ho JM, Ng CH, Hemmelgarn B, Majumdar SR, Perrier L, Straus SE. Comparative Effectiveness and	Excluído por data de publicação

Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. J Am Geriatr Soc. 2018 Jan;66(1):170-178. doi: 10.1111/jgs.15069. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29131306.	
Dou KX, Tan MS, Tan CC, Cao XP, Hou XH, Guo QH, Tan L, Mok V, Yu JT. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. Alzheimers Res Ther. 2018 Dec 27;10(1):126. doi: 10.1186/s13195-018-0457-9. PMID: 30591071; PMCID: PMC6309083.	Excluído por data de publicação
Wang H, Zong Y, Han Y, Zhao J, Liu H, Liu Y. Compared of efficacy and safety of high-dose donepezil vs standard-dose donepezil among elderly patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2022 Mar;21(3):407-415. doi: 10.1080/14740338.2022.2027905. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35099343.	Desatualizada

APÊNDICE 4. Processo de seleção dos estudos da atualização da revisão sistemática selecionada (busca por estudos primários).



APÊNDICE 5. Estudos primários excluídos na elegibilidade

Quadro A 7. Estudos primários excluídos na elegibilidade.

Estudo Excluído	Motivo
Grossberg GT, Alva G, Hendrix S, Ellison N, Kane MC, Edwards J. Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord.</i> 2018 Jul-Sep;32(3):173-178. doi: 10.1097/WAD.0000000000000261. PMID: 29771687; PMCID: PMC6110375.	Incluiu pacientes moderado e grave
Han HJ, Park MY, Park KW, Park KH, Choi SH, Kim HJ, Yang DW, Ebenezer EGAM, Yang YH, Kewalram GM, Han SH; on Behalf the IPI-301 Study. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Donepezil Transdermal Patch in Patients With Alzheimer's Disease. <i>J Clin Neurol.</i> 2022 Jul;18(4):428-436. doi: 10.3988/jcn.2022.18.4.428. PMID: 35796268; PMCID: PMC9262446.	Comparação diferentes apresentações da Donepezila

APÊNDICE 6. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas elegíveis

Pergunta	Dan-Dan Li et al. 2019	Duo et al. 2018	Veroniki et al. 2022
1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificava algum desvio significativo do protocolo?	Não	Não	Sim
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Não	Sim
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Sim
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Não	Sim	Sim
6- Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7- Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Parcialmente sim
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos de forma adequada e detalhada?	Sim	Sim	Sim
9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim
10- Os autores da revisão informaram sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	Não	Sim	Sim
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou síntese de outras evidências?	Não	Sim	Sim
13- Os autores da revisão consideraram a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Não	Sim
14- Os autores da revisão forneceram explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
15- Se realizassem síntese quantitativa, os autores da revisão realizavam uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiam seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
16- Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento que receberam para a realização da revisão?	Sim	Sim	Sim
Avaliação global da qualidade	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Alta

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 7. Avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos

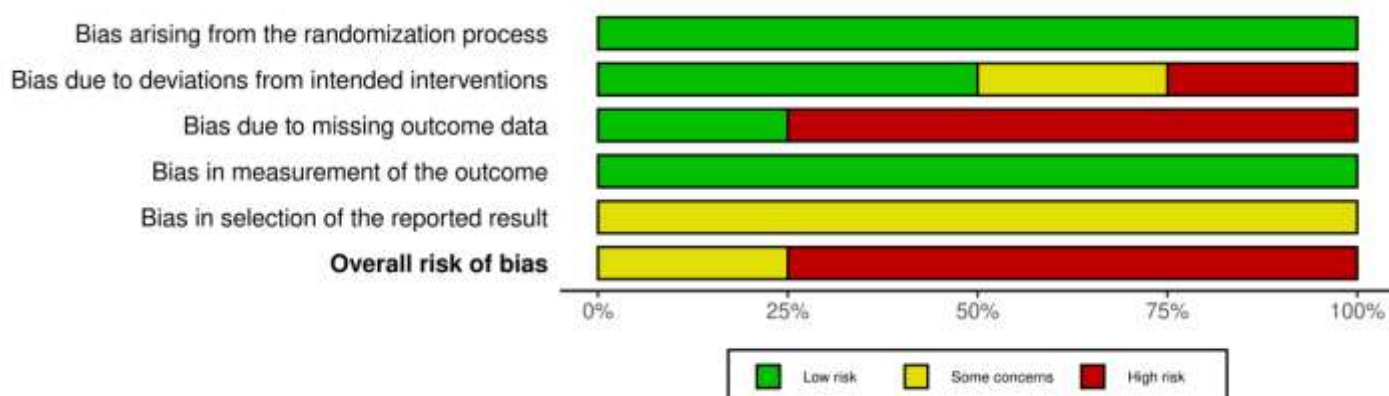


Figura A 2. Avaliação de risco de viés sumarizada para cognição.

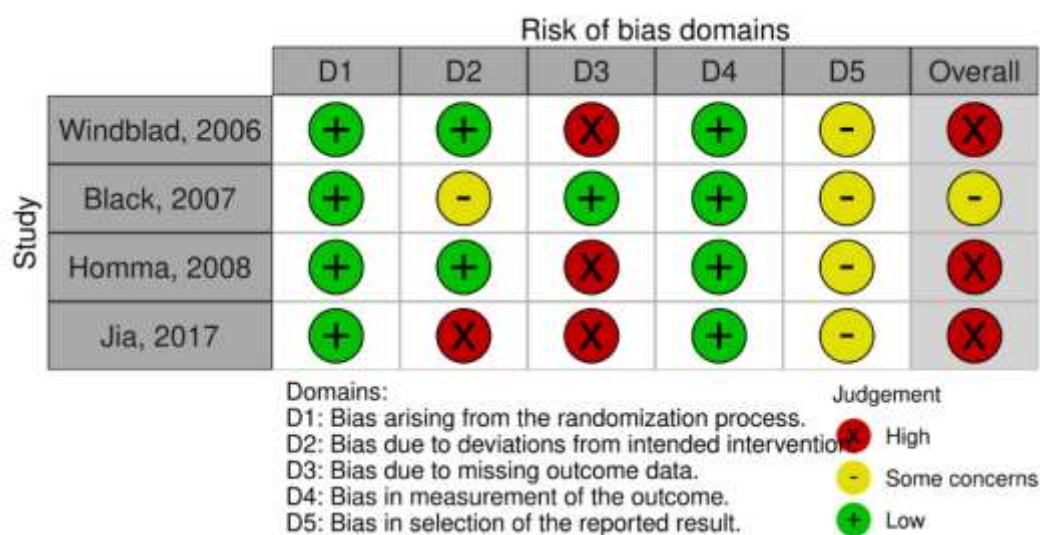


Figura A 3. Avaliação de risco de viés detalhada para cognição.

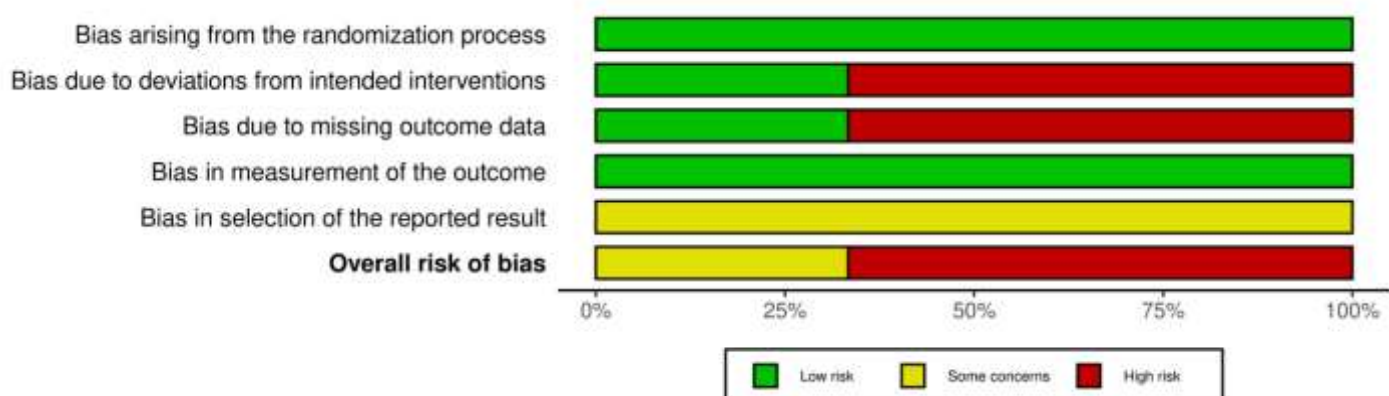


Figura A 4. Avaliação de risco de viés sumarizada para capacidade funcional.

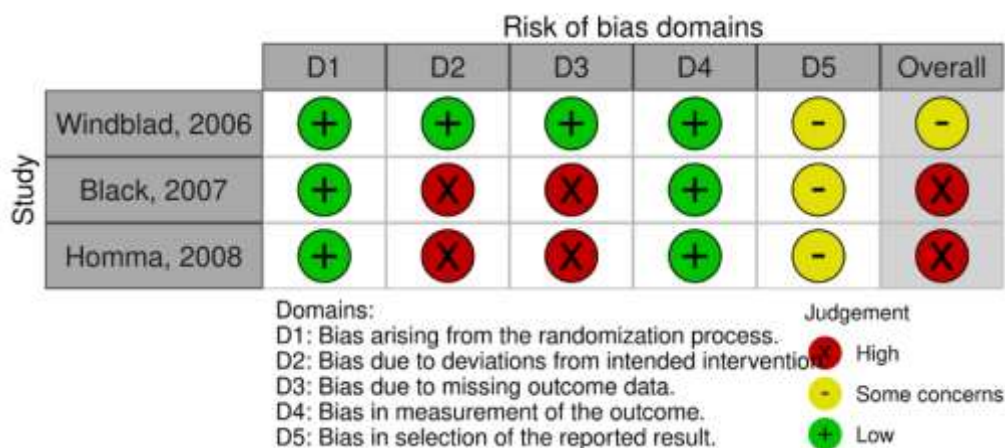


Figura A 5. Avaliação de risco de viés detalhada para capacidade funcional.

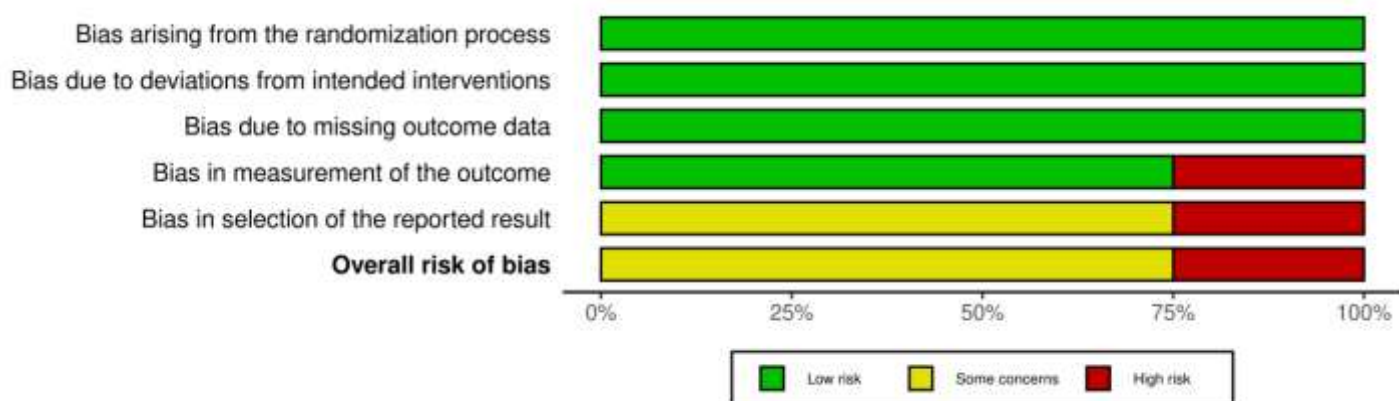


Figura A 6. Avaliação de risco de viés sumarizada para eventos adversos.

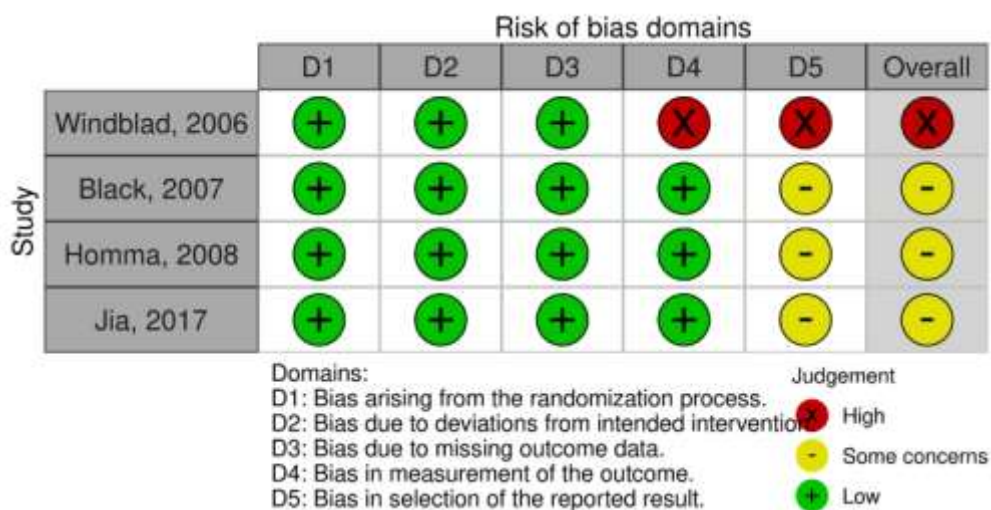


Figura A 7. Avaliação de risco de viés detalhada para eventos adversos.

APÊNDICE 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática selecionada para análise cognição

Study	1. Random sequence generation	2. Allocation concealment	3. Blinding of participants and personnel	4. Blinding of outcome assessment	5. Incomplete outcome data	6. Selective reporting	7. Other bias*
Agid, 1998	Low	High	Low	Unclear	High	Unclear	High
Ancoli-Israel, 2005	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	High
Andersen, 2012	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	Low
Araki, 2014	Low	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	Unclear
Bakchine, 2008	Low	Low	Low	Low	Low	High	High
Black, 2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	High
Blesa Gonzalez, 2011	Unclear	Unclear	High	Unclear	High	Low	High
Burns, 1999	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	High
Burns, 2009	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	High
Burns, 2011	Low	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Choi, 2011	Unclear	Unclear	High	High	High	Low	Low
Corey-Bloom, 1998	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High
Cretu, 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Dysken, 2014	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
Farlow, 2013	Low	Unclear	Low	Low	High	Unclear	High
Feldman, 2001	Low	Unclear	Low	Low	High	Unclear	High
Feldman, 2007	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High
Fox, 2012	Low	Low	High	Low	High	High	Unclear
Frolich, 2011	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Fuschillo, 2001	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Gault, 2015	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	High
Gold, 2010	Low	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Greenberg, 2000	Low	Low	Low	Unclear	High	Low	Low
Grossberg, 2013	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Hager K, 2014	Low	Low	Low	Low	High	High	High
Haig, 2014	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Hernández, 2007	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Herrmann, 2013	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Holmes, 2004	Low	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Homma, 1998	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	High
Homma, 2008	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Hong, 2006	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Howard, 2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Howard, 2012	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Hu, 2006	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Johannsen, 2006	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	High
Jones, 2004	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	High
Kadir, 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	High
Kano, 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Karaman, 2005	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Likitjareon, 2012	Low	Low	Low	Unclear	High	High	Unclear
Lorenzi, 2011	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High
Maher-Edwards, 2011	Low	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	High
Marek, 2014	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Mazza, 2006	Low	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Mohs, 2001	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High
Moretti, 2014	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Mowla, 2007	Low	Unclear	Low	Unclear	High	Unclear	Unclear
Nakamura, 2011	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	High
Nakano, 2001	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Nordberg, 2009	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	High
Pakdaman H, 2015	Low	Unclear	High	High	High	Unclear	Unclear
Peng, 2005	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Peskind, 2006	Low	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	High
Peters, 2015	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	Low
Reisberg, 2003	Low	Unclear	Low	Unclear	High	Low	Unclear
Rockwood, 2001	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	High
Rockwood, 2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Rogers, 1996	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Rogers, 1998	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	High
Rogers, 1998	Low	Unclear	Low	Unclear	High	Unclear	High
Saxton, 2012	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Scarpini, 2011	Low	Low	Low	Unclear	High	Unclear	High
Schmidt, 2008	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High
Seltzer, 2004	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High

Shao, 2015	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Shimizu, 2015	Low	Unclear	High	Low	High	Unclear	Unclear
Sole-Padulles, 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Tariot, 2000	Low	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Tariot, 2001	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	High
Thomas, 2001	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Wilcock, 2003	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Wilkinson, 2001	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High
Wilkinson, 2002	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High
Wilkinson, 2012	Low	High	Low	Low	High	Low	High
Winblad, 2001	Low	Unclear	Unclear	Low	High	Unclear	High
Winblad, 2006	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Winblad, 2007	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High
Yi, 2005	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Zhang, 2012	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	High

* Other bias was categorized as:

a) *low risk of bias* when the study appeared to be free of other sources of bias,

b) *high risk of bias* when there was at least one important risk of bias. For example, when the study had:

- A potential source of bias related to the specific study design used; or
- A conflict of interest related to funding source; or
- An author was an employee of the drug company that sponsored the study; or
- Been claimed to have been fraudulent; or
- Other potential biases.

c) *unclear risk of bias* when there was a potential for bias, but there was either:

- Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or
- Insufficient rationale/evidence that an identified problem would introduce bias; or
- Funding by drug company, but conflicts were not described

APÊNDICE 9. Probabilidade de mortalidade ajustada por tecnologias, usadas em cada ciclo do modelo econômico

Idade	Probabilidade de morte	Probabilidade ajustada para o ciclo	Morte por todas as causas + Alzheimer (ausência de med)	Morte ajustada pela donepezila	Morte ajustada pela donepezila+memantina	Morte ajustada pela memantina
75	0,037383099	0,036692977	0,16181603	0,123627447	0,081717095	0,169745016
76	0,041206172	0,040368739	0,17802614	0,136011971	0,089903201	0,186749421
77	0,045259651	0,044250711	0,195145637	0,149091267	0,098548547	0,204707773
78	0,049488114	0,04828353	0,212930368	0,162678801	0,107529836	0,223363956
79	0,053968549	0,052538096	0,231693001	0,177013453	0,117004966	0,243045959
80	0,058881843	0,057181836	0,252171899	0,19265933	0,127346809	0,264528322
81	0,064571492	0,062530909	0,275761311	0,210681641	0,139259462	0,289273615
82	0,071382954	0,068894747	0,303825834	0,232122937	0,153432046	0,3187133
83	0,079545162	0,07646369	0,337204872	0,257624522	0,17028846	0,353727911
84	0,089120272	0,08526445	0,376016226	0,287276397	0,189888194	0,394441021
85	0,099741852	0,09492897	0,418636757	0,319838483	0,211411562	0,439149959
86	0,110820035	0,104900179	0,462609789	0,353433878	0,233617943	0,485277668
87	0,121623179	0,114518026	0,505024496	0,385838715	0,25503737	0,529770696
88	0,131544002	0,123259304	0,54357353	0,415290177	0,274504633	0,570208633
89	0,140608821	0,131170887	0,578463613	0,441946201	0,292124125	0,60680833

APÊNDICE 10. Parâmetros para análise de sensibilidade probabilística

Parâmetros	Determinístico	Menor valor	Maior valor	Distribuição
Mortalidade Donepezila	0,764	0,132	1,753	Lognormal
Mortalidade Donepezila+Memantina	0,505	0,132	1,753	Lognormal
Mortalidade Memantina	1,049	0,635	1,677	Lognormal
Mortalidade sem medicamento	4,410	3,140	6,200	Lognormal
Utilidade	0,380	0,342	0,418	Beta
Custo Donepezila	1.580,85	1.422,77	1738,94	Gama
	729,910	656,919	802,901	
Custo Memantina	1.646,55	1.481,90	1.811,21	Gama
	751,810	676,629	826,991	
Custo Donepezila+Memantina (livre)	1.704,95	1.534,46	1.875,45	Gama
	802,910	722.619	883,201	

APÊNDICE 11. Gráficos das análise de sensibilidade probabilística da avaliação econômica

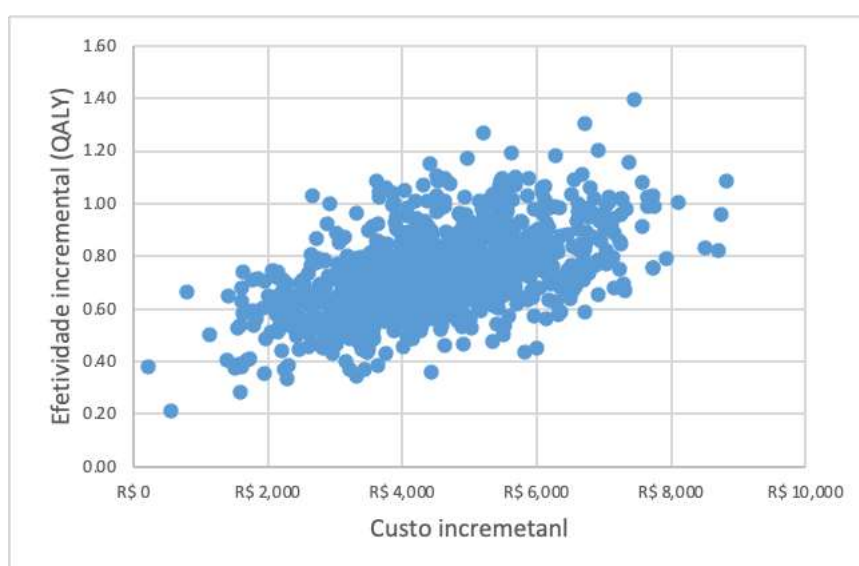


Figura A 8. Gráfico de sensibilidade probabilística - QALY - Memantina mono vs memantina + donepezila combinação livre.

APÊNDICE 12. Gráficos das análise de sensibilidade determinística da avaliação econômica

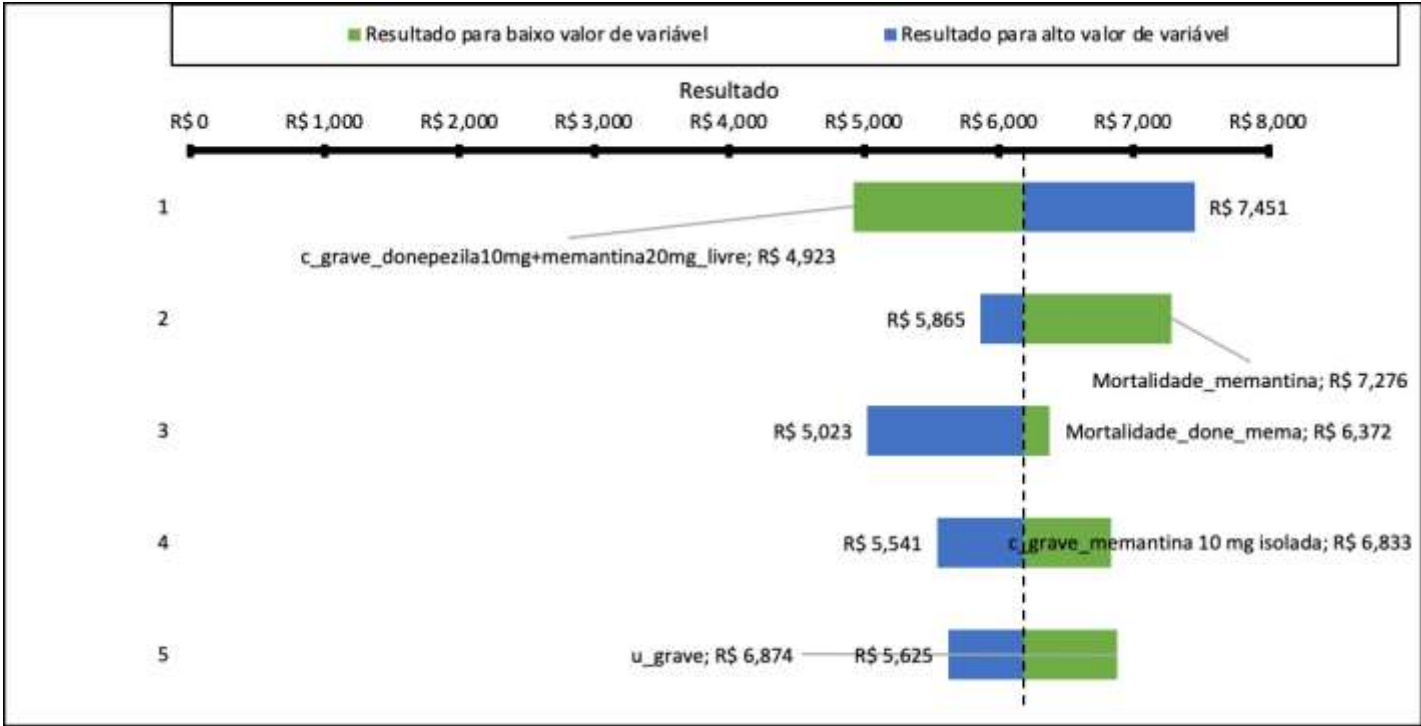


Figura A 9. Gráfico de tornado - QALY – Memantina mono vs memantina + donepezila combinação livre.

APÊNDICE 13. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade

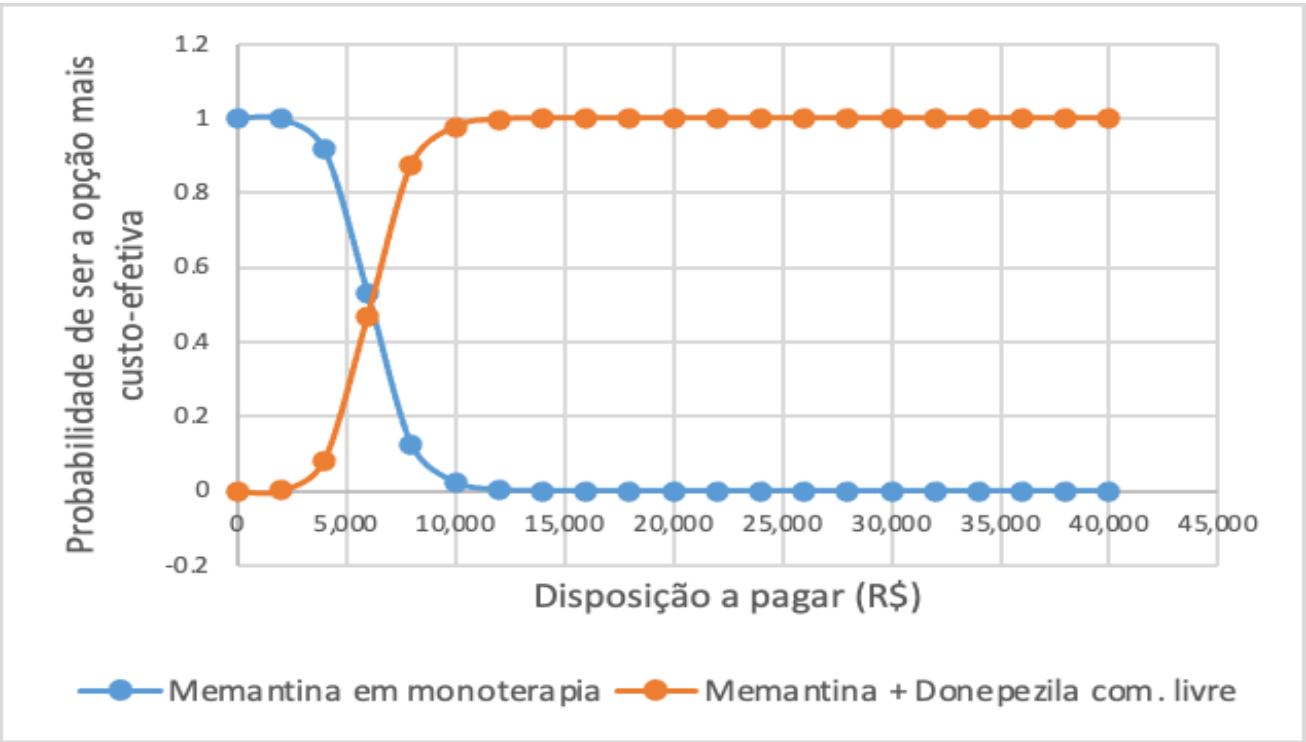


Figura A 10. Curva de Aceitabilidade - QALY - QALY - Memantina mono vs memantina + donepezila combinação livre.

APÊNDICE 14. Gráfico das análises de sensibilidade determinística do impacto orçamentário

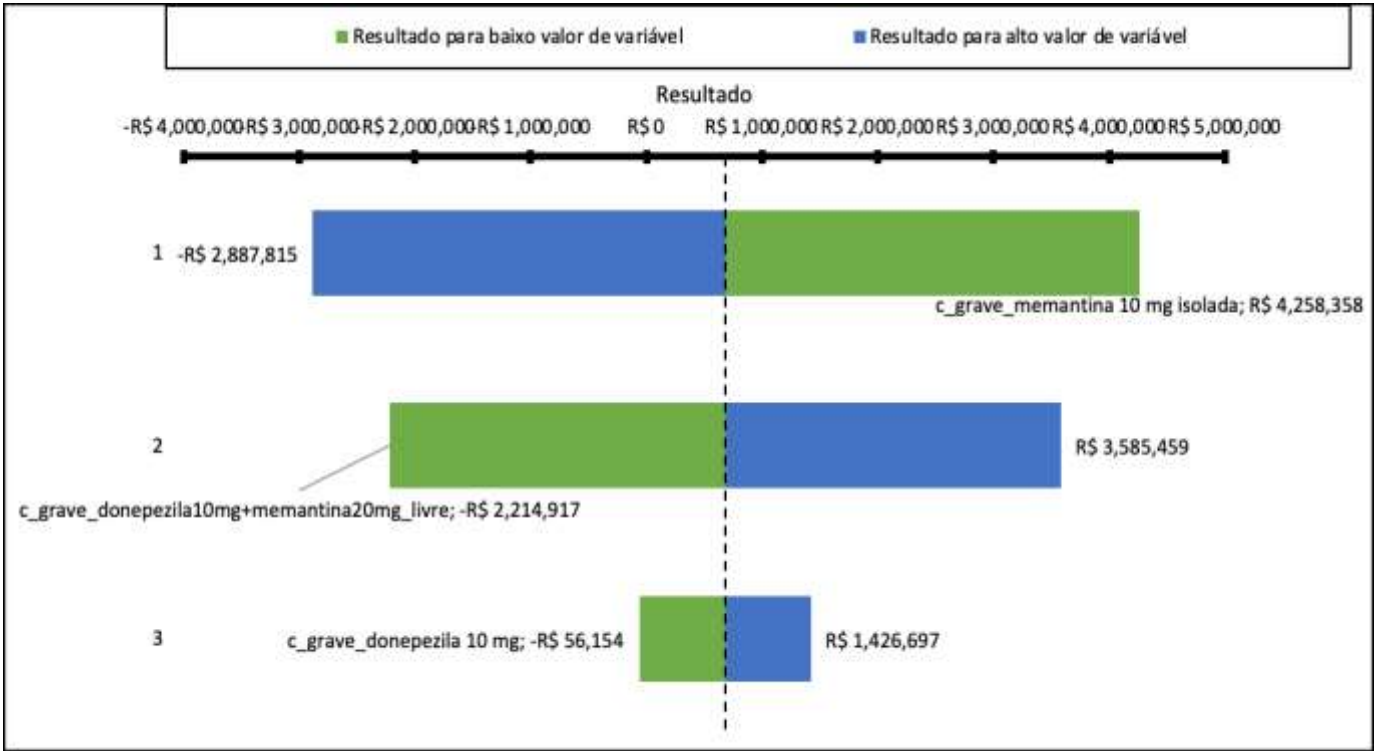


Figura A 11. Gráfico das análises de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.

APÊNDICE 15. Análise de sensibilidade determinística da análise de custo-minimização

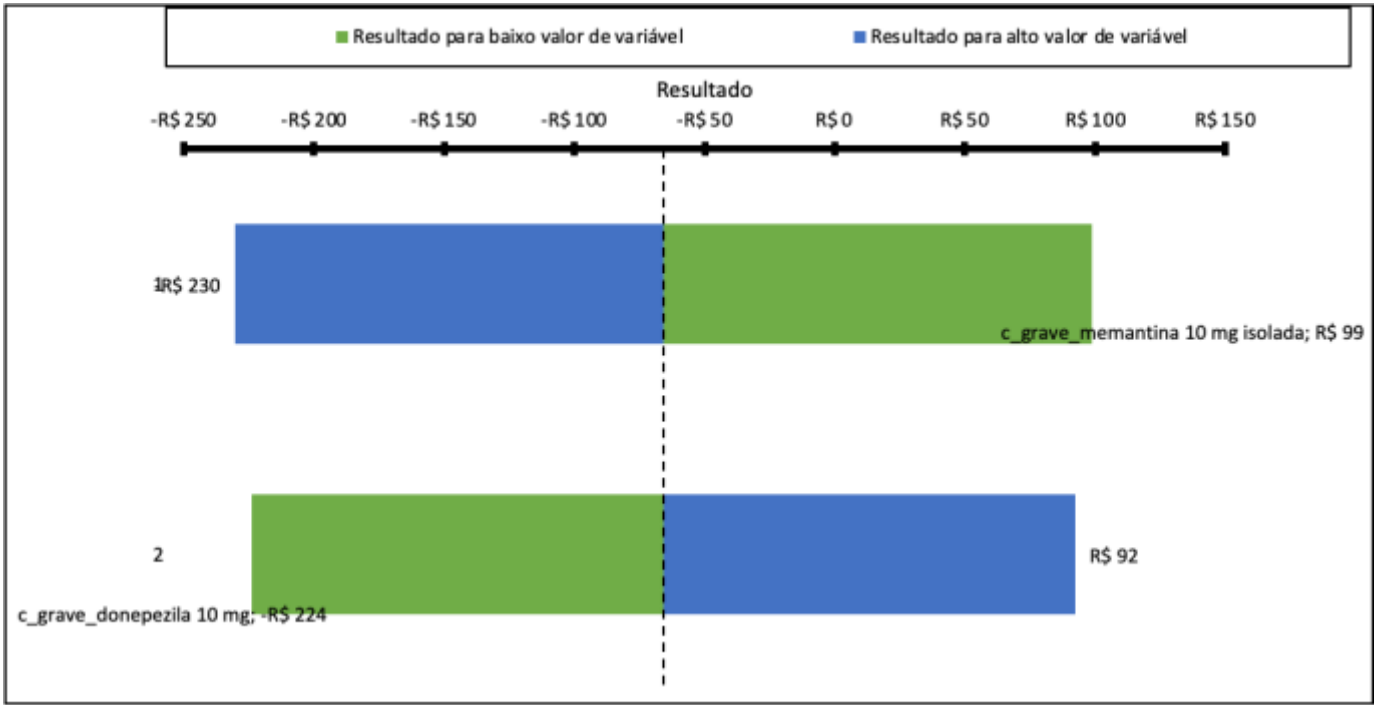


Figura A 12. Gráfico das análises de sensibilidade determinística da análise de custo-minimização.

APÊNDICE 16. Impacto orçamentário do cenário agressivo e considerando demanda aferida.

	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)	Acumulado
CENÁRIO REFERÊNCIA						
Memantina 10 mg	R\$ 10,556,255	R\$ 12,115,390	R\$ 13,674,525	R\$ 15,233,659	R\$ 16,792,794	R\$ 68,372,623
CENÁRIO PROPOSTO 1 - COMB. LIVRE						
Memantina 10 mg	R\$ 8,445,004	R\$ 6,663,464	R\$ 2,734,905	R\$ 761,683	R\$ 839,640	
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg	R\$ 2,186,133	R\$ 5,645,295	R\$ 11,327,627	R\$ 14,985,270	R\$ 16,518,982	
Soma	R\$ 10,631,137	R\$ 12,308,759	R\$ 14,062,532	R\$ 15,746,953	R\$ 17,358,622	R\$ 70,108,004
Impacto Orçamentário	R\$ 74,882	R\$ 193,369	R\$ 388,008	R\$ 513,294	R\$ 565,828	R\$ 1,735,381
CENÁRIO PROPOSTO 2 - DONEPEZILA						
Memantina 10 mg	R\$ 8,445,004	R\$ 6,663,464	R\$ 2,734,905	R\$ 761,683	R\$ 839,640	
Donepezila 10 mg	R\$ 2,027,009	R\$ 5,234,385	R\$ 10,503,111	R\$ 13,894,521	R\$ 15,316,598	
Soma	R\$ 10,472,013	R\$ 11,897,849	R\$ 13,238,016	R\$ 14,656,204	R\$ 16,156,237	R\$ 66,420,320
Impacto Orçamentário	-R\$ 84,242	-R\$ 217,541	-R\$ 436,508	-R\$ 577,455	-R\$ 636,557	-R\$ 1,952,303
CENÁRIO PROPOSTO 3 - TODOS						
Memantina 10 mg	R\$ 8,445,004	R\$ 7,269,234	R\$ 5,469,810	R\$ 3,046,732	R\$ 839,640	
Donepezila 10 mg	R\$ 506,752	R\$ 1,163,197	R\$ 1,969,333	R\$ 2,925,162	R\$ 3,224,547	
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg livre	R\$ 1,639,600	R\$ 3,763,530	R\$ 6,371,790	R\$ 9,464,381	R\$ 13,041,302	
Soma	R\$ 10,591,356	R\$ 12,195,961	R\$ 13,810,934	R\$ 15,436,275	R\$ 17,105,488	R\$ 69,140,014
Impacto Orçamentário	R\$ 35,101	R\$ 80,571	R\$ 136,409	R\$ 202,616	R\$ 312,694	R\$ 767,391

APÊNDICE 17. Impacto orçamentário do cenário conservador e considerando demanda epidemiológica.

	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)	Acumulado
CENÁRIO REFERÊNCIA						
Memantina 10 mg	R\$ 300,702,557	R\$ 312,854,583	R\$ 325,486,362	R\$ 338,510,284	R\$ 351,835,700	R\$ 1,629,389,486
CENÁRIO PROPOSTO 1 - COMB. LIVRE						
Memantina 10 mg	R\$ 270,632,301	R\$ 234,640,938	R\$ 195,291,817	R\$ 152,329,628	R\$ 105,550,710	
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg	R\$ 31,136,791	R\$ 80,987,735	R\$ 134,812,298	R\$ 192,784,130	R\$ 255,020,250	
Soma	R\$ 301,769,092	R\$ 315,628,673	R\$ 330,104,115	R\$ 345,113,758	R\$ 360,570,960	R\$ 1,653,186,598
Impacto Orçamentário	R\$ 1,066,535	R\$ 2,774,089	R\$ 4,617,753	R\$ 6,603,474	R\$ 8,735,261	R\$ 23,797,112
CENÁRIO PROPOSTO 2 - DONEPEZILA						
Memantina 10 mg	R\$ 270,632,301	R\$ 234,640,938	R\$ 195,291,817	R\$ 152,329,628	R\$ 105,550,710	
Donepezila 10 mg	R\$ 28,870,404	R\$ 75,092,795	R\$ 124,999,572	R\$ 178,751,748	R\$ 236,457,822	
Soma	R\$ 299,502,705	R\$ 309,733,733	R\$ 320,291,390	R\$ 331,081,376	R\$ 342,008,532	R\$ 1,602,617,735
Impacto Orçamentário	-R\$ 1,199,852	-R\$ 3,120,851	-R\$ 5,194,972	-R\$ 7,428,908	-R\$ 9,827,168	-R\$ 26,771,751
CENÁRIO PROPOSTO 3 - TODOS						
Memantina 10 mg	R\$ 267,625,276	R\$ 218,998,208	R\$ 162,743,181	R\$ 101,553,085	R\$ 70,367,140	
Donepezila 10 mg	R\$ 2,887,040	R\$ 15,018,559	R\$ 31,249,893	R\$ 48,750,477	R\$ 67,559,378	
Memantina 20 mg + donepezila 10 mg livre	R\$ 31,136,791	R\$ 80,987,735	R\$ 134,812,298	R\$ 192,784,130	R\$ 218,588,786	
Soma	R\$ 301,649,107	R\$ 315,004,503	R\$ 328,805,372	R\$ 343,087,692	R\$ 356,515,304	R\$ 1,645,061,977
Impacto Orçamentário	R\$ 946,550	R\$ 2,149,919	R\$ 3,319,010	R\$ 4,577,408	R\$ 4,679,604	R\$ 15,672,491

APÊNDICE 18 PATENTES

1. 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 a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 09 de julho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: ["donepezil hydrochloride"]
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112015005117	Usos de N-(2-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)ETIL)-3-(2,2,3,3-TETRAFLUOROPROPOXI) BENZILAMINA	H. LUNDBECK A/S (DK)	06/09/2033
BR112015013675	Composição compreendendo vortioxetina e donepezil e usos dos mesmos	H. LUNDBECK A/S (DK)	12/12/2033
BR112015024271	Sistema de fornecimento transdérmico	DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)	12/01/2035
BR112016008356	Processo/método para preparação de uma película solúvel em água de rápida dissolução oral e película oral fina	ZIM LABORATORIES LIMITED (IN)	13/10/2034
BR112017012951	Composição transdérmica contendo donepezila como ingrediente ativo e kit	ICURE PHARMACEUTICAL INC. (KR)	18/12/2035
BR112017026928	Uso de idalopirdina em combinação com um inibidor de acetilcolinesterase	H. LUNDBECK A/S (DK)	25/04/2037
BR112019021366	Preparação de injeção de liberação sustentada que contém donepezil e método de preparação do mesmo	G2GBIO, INC. (KR)	30/11/2038
PI0607017	Composição Farmacêutica compreendendo Memantina e Donepezil, 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 torne-se 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, 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.

