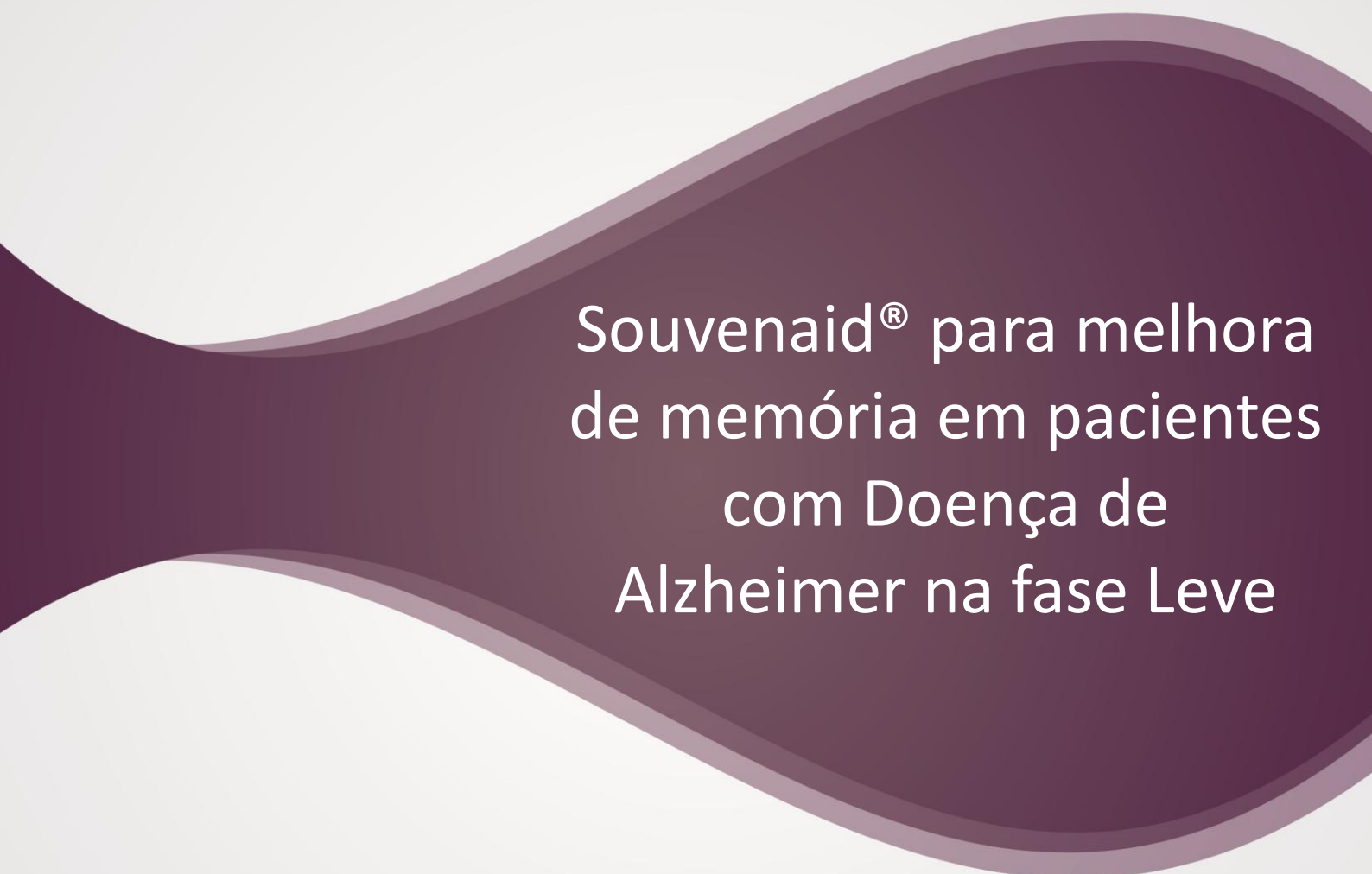


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Souvenaid® para melhora  
de memória em pacientes  
com Doença de  
Alzheimer na fase Leve

Julho de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 118

2014 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.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 825

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/conitec](http://www.saude.gov.br/conitec) -> CONITEC

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.  | RESUMO EXECUTIVO .....                                 | 2  |
| 2.  | A DOENÇA.....  | 4  |
| 2.1 | ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....    | 4  |
| 2.2 | TRATAMENTO RECOMENDADO .....                           | 6  |
| 3.  | A TECNOLOGIA .....                                     | 8  |
| 4.  | ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE ..... | 9  |
| 4.1 | EVIDÊNCIA CLÍNICA .....                                | 10 |
| 4.2 | ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....                      | 17 |
| 4.3 | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....                  | 20 |
| 5.  | RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....    | 21 |
| 6.  | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                             | 21 |
| 7.  | RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....                           | 21 |
| 8.  | CONSULTA PÚBLICA.....                                  | 21 |
| 9.  | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                        | 24 |

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Alimento para suplementação de nutrição enteral ou oral (SOUVENAID®)

**Indicação:** Doença de Alzheimer na fase Leve.

**Demandante:** Empresa Danone Ltda.

**Contexto:** A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica com deterioração progressiva das capacidades de memória e cognição, acarretando completa dependência até morte prematura. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer do Ministério da Saúde abrange tratamento farmacológico para pacientes nas fases leve a moderada (MEEM entre 12 e 24). Estima-se que 142.954 pessoas sejam beneficiadas, considerando estimativas de incidência da DA.

**Pergunta:** O uso do Souvenaid® é eficaz, seguro e custo-efetivo para a melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve?

**Evidências científicas:** A suplementação com Souvenaid® foi avaliada por três ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, conduzidos pela empresa fabricante. O estudo prova-de-conceito SOUVENIR I avaliou pacientes virgens de tratamento, com MEEM médio de 24, com suplementação por 12 semanas. Foram observados 40% de melhora de memória em relação à recordação verbal tardia ( $p=0.026$ ) no grupo tratado. Pacientes com DA na fase mais leve (MEEM 24 – 26) apresentaram melhora também na recordação verbal imediata ( $p=0.033$ ). O teste ADAS-cog, considerado padrão-ouro, não apresentou diferença estatisticamente significativa. Os benefícios não foram mantidos após o período de extensão aberta de 12 semanas. O estudo SOUVENIR II avaliou pacientes com MEEM médio de 25 em suplementação com Souvenaid® por 24 semanas. Os grupos apresentaram trajetória de evolução diferente em relação ao score-z de memória ( $p=0.023$ ), mas sem diferença ao final do acompanhamento ( $p=0.09$ ). O estudo S-Connect, publicado após a submissão para incorporação, avaliou pacientes com MEEM médio de 19,5 e em tratamento farmacológico estável. Não foi observada diferença entre os grupos após 24 semanas de suplementação com Souvenaid® em nenhum dos testes avaliados. Todos os estudos apresentaram adesão superior a 90% e não foram identificados eventos adversos graves relacionados ao produto.

**Avaliação econômica:** O demandante apresentou avaliação econômica de custo-utilidade com modelo de Markov com 7 estados comparando o uso de Souvenaid® *versus* não usar suporte nutricional. Os valores de utilidade não foram validados para a população brasileira e não foi explicitado o método para a conversão do resultado de melhoria de memória dos estudos

SOUVENIR II e na sua fase de extensão aberta (não incluído na análise de evidência) em 14,7% em 24 semanas e 33% em 48 semanas. Também considerou-se que após a interrupção do tratamento, por progressão na doença, parte dos benefícios serão mantidos, mesmo sem evidências científicas que suporte esta premissa. Os custos foram extraídos de estudo não publicado e sem metodologia explícita. Os percentuais dos benefícios clínicos também foram descontados nos custos do uso de Souvenaid®. Foram delineados 3 cenários: cenário base, com eficácia de 15% e manutenção de 7%, apresentando RCEI de R\$ 642.673,00/QALY; cenário 1, com eficácia de 33% e manutenção de 17%, RCEI de R\$ 399.075,00/QALY; cenário 2, com 50% de eficácia, a partir da premissa de melhora linear, e manutenção de 17%, com RCEI de R\$ 296.953,00/QALY. Análise de sensibilidade univariada foi aplicada apenas no cenário 1, com variações de  $\pm 10\%$  nos custos e utilidades.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Para o cálculo do impacto orçamentário, foram consideradas a população brasileira e incidência de DA por faixa etária, com cobertura do SUS de 80%. A taxa de entrada de Souvenaid® para os primeiros 5 anos foi de 10%, 13%, 15%, 17% e 20%. O caso base apresentou impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 14.902.414,00, o cenário 1 foi de R\$ 14.503.154,00 e o cenário 2 de R\$ 14.254.181,00, adicionalmente aos custos estimados atuais da DA.

**Experiência Internacional:** Agências de ATS internacionais ainda não publicaram avaliações de Souvenaid®.

**Discussão:** As evidências de eficácia são fracas ou inexistentes e de questionável relevância clínica. Adicionalmente, não há estimativas precisas de custos e utilidades. O alimento não possui indicação de uso e propriedade aprovada para Doença de Alzheimer na ANVISA.

**Decisão:** Pelo exposto, a CONITEC recomendou a não incorporação no SUS do Souvenaid® para pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve. A consulta pública, realizada entre os dias 28 de fevereiro de 2014 e 19 de março de 2014, recebeu 32 contribuições de familiares ou amigos de pacientes/usuários, profissionais de saúde, associação de pacientes, Secretaria Estadual de Saúde e paciente/usuário. Entretanto, as contribuições não agregaram novas evidências que justifiquem a revisão da deliberação negativa inicial da CONITEC. Os membros da CONITEC deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do Souvenaid para melhora de memória em pacientes com doença de Alzheimer na fase leve.

## 2. A DOENÇA

### 2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença de Alzheimer (DA) é definida como “um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal, que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais” [1]. Inicia-se com uma diminuição na capacidade em reter memórias recentes e avança de forma a comprometer todas as funções intelectuais, acarretando completa dependência até morte prematura [2].

Embora seja de etiologia ainda não esclarecida, alguns fenômenos fisiopatológicos já foram identificados: degeneração da membrana nervosa com perda de neurônios e sinapses, estresse oxidativo, processamento anormal de proteínas, com acumulação de placas beta-amilóides e emaranhados neurofibrilares, acompanhados por atrofia cerebral e dilatação dos ventrículos [2] [3].

Alguns fatores de risco relacionados a idade e fatores genéticos e não genéticos podem estar associados a causalidade da DA. Histórico de doenças cerebrovasculares, diabetes, hipertensão, fumo, dislipidemia e obesidade estão associados a um maior risco. Maior nível educacional, atividades de lazer, atividade física e dietas balanceadas são apresentados como fatores protetores [2].

Estudos observacionais relatam que dietas ricas em peixes, frutas e hortaliças, que apresentam maior aporte de antioxidantes e ácidos graxos poliinsaturados, estão associadas a uma menor incidência de DA [3]. Entretanto, revisões sistemáticas sobre o efeito da suplementação com vitamina B6 [4], vitamina B12 [5], ácidos graxos ômega-3 [6], tiamina [7], vitamina E [8] e ácido fólico [9] não encontraram eficácia comprovada para prevenir DA ou melhorar aspectos cognitivos.

DA é a forma mais comum de demência na senilidade, correspondendo de 60% a 70% dos casos. A Organização Mundial de Saúde estimou em 35,6 milhões o número de pessoas vivendo com demência em 2011 no mundo, sendo 8,5% na América Latina e 1 milhão só no Brasil. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para a Doença de Alzheimer estima em 1,1 milhão a população vivendo com demência no Brasil em 2013 [1]. Com o envelhecimento populacional, estima-se que a prevalência quase dobre a cada 20 anos, chegando a 65,7 milhões em 2020 e 115,4 milhões em 2050 [10]. A incidência de demência aumenta exponencialmente com o envelhecimento. Estima-se que a incidência



dobro a cada incremento de 5,9 anos de vida, de 3,1/1.000/ano na faixa-etária entre 60-64 anos para 175/1.000/ano para os maiores de 95 anos [10].

No Brasil foram realizadas estimativas com coortes locais, iniciadas na década de 1990 e com aferições nos anos 2000. A prevalência de demência em idosos com 65 anos ou mais foi de 7,1% (95% IC 6,0-8,5%) em Catanduva (SP), sendo 55% destes correspondendo a DA [11]. A incidência durante o acompanhamento foi de 13,8 por 1.000 pessoas-ano para demência e 7,7 por 1.000 pessoas-ano para DA. Assim como nas meta-análises internacionais, a incidência de DA aumentou de acordo com a idade, de 1,43 por 1.000 pessoas-ano entre a população com 70 a 74 anos, para 29,65 por 1.000 pessoas-ano na população entre 85 e 89 anos [12]. Em uma amostra comunitária de São Paulo, a prevalência de demência após ajuste foi de 12,9%, com 60% de DA [13]. No Rio Grande do Sul foi encontrada uma incidência de DA de 14,8 por 1.000 pessoas-ano (95% IC 9,04-22,94) [14].

A sobrevida de pacientes com DA foi estimada em 7,1 anos (95% IC 6,7–7,5 anos), contra 11 anos de sobrevida para pessoas com cognição normal nessa faixa etária, a partir de uma coorte americana [15]. A diminuição da sobrevida está relacionada às comorbidades associadas a esta condição [10]. Para a população de Catanduva acompanhada por Nitrini e colaboradores (2005), a DA foi responsável por diminuir a sobrevida dessa população, com HR (hazard ratio) de 4,76 (95% IC 9,16-7,18) [16].

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é atribuído após exclusão de depressão, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 e identificação de alterações cognitivas específicas. O PCDT atual adota os critérios do *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* [1]. O processo de investigação diagnóstica inclui história completa, avaliação clínica (incluindo a escala de avaliação clínica da demência – CDR), rastreio cognitivo (testes cognitivos como o MiniExame do Estado Mental - MEEM), exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos, glicemia, ureia e creatinina, TSH e ALT/AST), sorologia sérica para sífilis (VDRL), eletrocardiografia, radiografia de tórax e imagem cerebral (tomografia computadorizada - TC ou ressonância magnética - RM) [1].

A insuficiência de memória é uma característica essencial da DA e é geralmente sua primeira manifestação [17]. Os déficits de memória episódica representam clinicamente como um dos mais significativos problemas funcionais na progressão da fase leve para moderada da doença [17]. A Tabela 1 apresenta a classificação da gravidade do comprometimento cognitivo

de acordo com o MiniExame do Estado Mental (MEEM), conforme proposto por Folstein e colaboradores (1975) [18].

**TABELA 1** – Classificação da gravidade do comprometimento cognitivo de acordo com o MiniExame do Estado Mental (MEEM) [18].

| PONTUAÇÃO | CLASSIFICAÇÃO |
|-----------|---------------|
| 27 – 30   | Normal        |
| 20 – 26   | Leve          |
| 10 – 19   | Moderada      |
| ≤ 9       | Grave         |

O custo mundial da demência foi estimado em US\$ 604 bilhões em 2010, além dos impactos psicológicos e emocionais [10]. As alterações comportamentais e completa dependência da DA podem gerar importante impacto negativo na qualidade de vida de pacientes, familiares e cuidadores [10]. A OMS alerta que a falta de planejamento e infraestrutura para prover um cuidado oportuno e apropriado no início do curso da doença pode acarretar custos maiores para suportar a morbidade e dependência posteriores [10].

## 2.2 Tratamento recomendado

O PCDT para Doença de Alzheimer do Ministério da Saúde preconiza que os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados para serviço especializado em Neurologia, Geriatria ou Psiquiatria, para diagnóstico da doença, que também pode ser feito por médico com treinamento na avaliação de demências. O tratamento medicamentoso deve ser prescrito para pacientes que cumpram todos os seguintes critérios [1]:

- 1) Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NINCDS-ADRDA;
- 2) MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- 3) Escala CDR 1 ou 2 (demência leve ou moderada);
- 4) TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, ureia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para sífilis (VDRL) e nível sérico de vitamina B12.

Além de uma abordagem multidisciplinar, que envolva os diversos sinais e sintomas da doença, o tratamento medicamentoso compõe o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e é composto por inibidores da acetilcolinesterase como principal linha de tratamento da DA leve a moderada. Ao inibir a enzima, dificulta-se a degradação da acetilcolina, neurotransmissor associado à função de memória. O objetivo do tratamento é de “propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos” [1]. Os benefícios esperados são a redução na velocidade de progressão da doença e melhora da memória e da atenção [1].

Revisões sistemáticas apontaram que não há diferença de eficácia entre os três medicamentos, podendo ser substituídos de acordo com a tolerância do paciente [1] [18]. São eles:

- **Donepezila:** comprimidos de 5 e 10 mg. Iniciar com 5 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas, devendo ser administrada ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

- **Galantamina:** cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg. Iniciar com 8 mg/dia, por via oral, durante 4 semanas. A dose de manutenção é de 16 mg/dia por, no mínimo, 12 meses. A dose máxima é de 24 mg/dia. Como se trata de cápsulas de liberação prolongada, devem ser administradas uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Em insuficiência hepática ou renal moderada, a dose deve ser ajustada considerando a dose máxima de 16 mg/dia.

- **Rivastigmina:** cápsulas de 1,5; 3; 4,5 e 6 mg; solução oral de 2 mg/ml. Iniciar com 3 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. Aumentos subsequentes para 9 e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. As doses devem ser divididas em duas administrações, junto às refeições. Não é necessário realizar ajuste em casos de insuficiência hepática ou renal, mas deve-se ter cautela na insuficiência hepática (administrar as menores doses possíveis).

A dispensação dos medicamentos requer Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER), relatório médico com descrição da apresentação da doença, evolução, sintomas neuropsiquiátricos apresentados e medicamentos empregados [1].

### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Alimento para suplementação de nutrição enteral ou oral

**Nome comercial:** Souvenaid®

**Fabricante:** Nutricia NV

**Indicação aprovada na Anvisa:** Alimento para suplementação de nutrição enteral ou oral.

**Descrição:** Composto nutricional constituído de macro e micronutrientes, com quantidades aumentadas de uridina monofosfato, DHA (ácido docosahexaenóico), EPA (ácido eicosapentaenóico), colina, fosfolípidios, ácido fólico, selênio e vitaminas B12, B6, C e E, devendo ser consumido em acréscimo à dieta normal do paciente. Esta composição está registrada como Fortasyn® Connect.

**Mecanismo de ação apresentado pelo demandante:** A combinação de nutrientes presente em Souvenaid® neutraliza a perda sináptica, estimulando a formação das membranas dos neurônios, reduzindo assim o processo patológico (desestruturação e perda de membranas neuronais) relacionados à Doença de Alzheimer. Precusores nutricionais e cofatores agem em conjunto para apoiar a formação da membrana neuronal, mantendo sua função.

**Indicação proposta pelo demandante:** Melhora da memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve.

**Posologia e Forma de Administração:** Ingestão diária de um frasco de 125ml por três a seis meses, com possibilidade de extensão por até um ano ou mais, enquanto os benefícios forem notados.

**Contraindicações e precauções:** Souvenaid® não deve ser utilizado quando a ingestão de alimentos por via oral estiver contraindicada, como nos casos de falência do trato gastrointestinal, obstruções intestinais e disfagia severa. Deve ser evitado nos casos de intolerância ou alergia a peixes e crustáceos por conter óleo de peixe como um dos ingredientes.

**Preço proposto para incorporação:**

**TABELA 2** – Preço unitário proposto e custo mensal da incorporação.

| APRESENTAÇÃO  | PREÇO UNITÁRIO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO | CUSTO MENSAL DA INCORPORAÇÃO |
|---|---|------------------------------|
| Frasco plástico de 125ml, disposto em embalagens com quatro unidades, nos sabores baunilha e morango. | R\$ 11,25                                   | R\$ 337,50                   |

|                              |      |      |      |
|------------------------------|------|------|------|
| <b>Valor Energético</b>      | 100  | kcal | %VD  |
| <b>Valor Energético</b>      | 420  | kJ   |      |
| <b>Carboidratos</b>          | 13,2 | g    |      |
| <b>Proteínas</b>             | 3,06 | g    | 4%   |
| <b>Gorduras Totais</b>       | 3,92 | g    |      |
| <b>Gorduras Saturadas</b>    | 1,25 | g    |      |
| <b>Gorduras Trans</b>        | 0    | g    | **   |
| Gorduras Monoinsaturadas     | 0,67 | g    | **   |
| Gorduras Poliinsaturadas     | 1,51 | g    | **   |
| <b>Sódio</b>                 | 100  | mg   | 4%   |
| <b>Potássio</b>              | 150  | mg   | **   |
| <b>Cloro</b>                 | 125  | mg   | **   |
| <b>Cálcio</b>                | 80   | mg   | 8%   |
| <b>Fósforo</b>               | 70   | mg   | 10%  |
| <b>Magnésio</b>              | 20   | mg   | 8%   |
| <b>Ferro</b>                 | 1,6  | mg   | 11%  |
| <b>Zinco</b>                 | 1,2  | mg   | 17%  |
| <b>Cobre</b>                 | 180  | µg   | 20%  |
| <b>Manganês</b>              | 0,33 | mg   | 14%  |
| <b>Molibdênio</b>            | 10   | µg   | 22%  |
| <b>Selênio</b>               | 48   | µg   | 141% |
| <b>Cromo</b>                 | 6,7  | µg   | 19%  |
| <b>Iodo</b>                  | 13,3 | µg   | 10%  |
| <b>Vitamina A</b>            | 160  | µg   | 27%  |
| <b>Vitamina D</b>            | 0,7  | µg   | 14%  |
| <b>Vitamina E</b>            | 32   | mg   | 320% |
| <b>Vitamina K</b>            | 5,3  | µg   | 8%   |
| <b>Tiamina (Vit. B1)</b>     | 0,15 | mg   | 13%  |
| <b>Riboflavina (Vit. B2)</b> | 0,16 | mg   | 12%  |
| <b>Niacina (Vit. B3)</b>     | 1,8  | mg   | 11%  |
| <b>Ácido pantotênico</b>     | 0,53 | mg   | 11%  |
| <b>Vitamina B6</b>           | 0,8  | mg   | 62%  |
| <b>Ácido fólico</b>          | 320  | µg   | 133% |
| <b>Vitamina B12</b>          | 2,4  | µg   | 100% |
| <b>Biotina</b>               | 4    | µg   | 13%  |
| <b>Vitamina C</b>            | 64   | mg   | 142% |
| <b>Colina</b>                | 320  | mg   | 58%  |

\* %VD: Valores Diários para Adultos, calculados com base nos valores de IDR estabelecidos pela Resolução RDC nº 360/03.  
 \*\* VD não estabelecido.

**QUADRO 1 – Informações nutricionais por 100ml.**

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Empresa Danone Ltda.

**Data da solicitação:** 10 de outubro de 2013.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Empresa Danone Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de Souvenaid® para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 3.

**Tabela 3** - Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (pico).

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>População</b>                   | Pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve                                 |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b>    | Souvenaid®   |
| <b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b> | Melhora de memória   |
| <b>Tipo de estudo</b>              | Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente |

**Pergunta:** O uso do Souvenaid® é eficaz, seguro e custo-efetivo para a melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve?

#### 4.1 Evidência Clínica

– **Estudo SOUVENIR I [19]:**

A eficácia e a segurança da utilização de Souvenaid® no tratamento da Doença de Alzheimer na fase Leve foram inicialmente avaliadas em um estudo prova-de-conceito pela empresa fabricante, como um primeiro teste para validar seu efeito teórico esperado. Foi conduzido um ensaio clínico multicêntrico europeu, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo a fim de verificar se a suplementação com Souvenaid® poderia afetar as funções cognitivas na DA leve (MEEM entre 20 e 26) após 12 semanas de suplementação em comparação ao controle. O desenho do estudo consistia em 12 semanas de suplementação, seguidas de mais 12 semanas de uma coorte exploratória opcional (extensão). Após as primeiras 12 semanas os pacientes que não precisaram iniciar terapia farmacológica (de acordo com a avaliação médica) foram convidados a continuar durante o período de extensão recebendo o mesmo produto de antes, de maneira cega (mas não mais randomizada).

A randomização foi computadorizada, em blocos de 4, na proporção de 1:1, para receberem o produto ativo ou controle contendo solução isocalórica e isonitrogênica, similar em sabor e aparência ao produto ativo. Os participantes randomizados (n=225) deveriam ter sido diagnosticados com DA provável de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA, apresentar escore entre 20 e 26 no MEEM (DA leve), e exame de ressonância magnética ou tomografia computadorizada compatível com DA. Uso prévio de inibidores de colinesterase foi considerado critério de exclusão. A análise foi por intenção de tratar.

Os desfechos primários foram: alterações na Escala de Memória de Wechsler (Wechsler Memory Scale Revised – WMS-r)<sup>i</sup> e na subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer e Doenças Associadas (Alzheimer’s Disease and Associated Disorders - ADAS-cog)<sup>ii</sup> em 12 semanas. Objetivos secundários foram avaliar a segurança, tolerabilidade e adesão, comportamento, habilidades funcionais, qualidade de vida, parâmetros bioquímicos, e performance cognitiva após 12 e 24 semanas de suplementação. Foram considerados com boa adesão os pacientes que tomaram o produto designado em mais de 75% dos dias ou mais que 70% da dosagem. A melhora do paciente, em relação ao WMS-r, foi definida como um aumento maior que 0 em relação ao baseline; a falta de alteração foi considerada “sem mudança”; e declínio quando houve diminuição maior que zero em relação ao baseline.

### Resultados:

Características clínicas e demográficas dos pacientes que completaram o estudo (105 no grupo tratado e 106 no grupo controle) foram semelhantes entre si no baseline. Os participantes tinham em média 73,7 anos, 50% entre homens e mulheres, MEEM médio de 23,9 e 5,8 anos de estudo após o ensino primário (de duração de 6 anos em média).

Após 12 semanas, 40% dos pacientes no grupo tratado tiveram melhora na WMS-r em relação à recordação verbal tardia, contra 24% no grupo controle. Essa melhora foi significativa para o grupo tratado ( $p=0.026$ ), mas não para o grupo controle em relação ao baseline. No subgrupo com DA mais leve (MEEM 24 – 26), o grupo tratado apresentou melhora na recordação verbal tardia ( $p=0.011$ ) e imediate ( $p=0.033$ ). O parâmetro de recordação verbal imediate do WMS-r e o ADAS-Cog não apresentaram diferença estatística nos grupos após 12 semanas ( $p=0.131$  e  $p=0.826$ , respectivamente).

Nos desfechos secundários, que avaliaram outros parâmetros da DA além das funções de memória, não houve alteração. Na coorte posterior de mais 12 semanas houve melhora da recordação verbal imediata do WMS-r no grupo ativo em relação ao controle ( $p=0.046$ ), mas a

---

<sup>i</sup> Escala de Memória de Wechsler (Wechsler Memory Scale Revised – WMS-r) é um teste neuropsicológico que avalia as funções de memória de pacientes adultos. Apresenta índices de memória auditiva, visual, operacional, imediata e tardia e pode ser utilizado para diferenciar pessoas com capacidade cognitiva preservada ou alterada por patologias como a demência.

<sup>ii</sup> Subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer e Doenças Associadas (Alzheimer’s Disease and Associated Disorders - ADAS-cog) é uma escala que avalia a gravidade das disfunções cognitivas e comportamentais de pessoas com DA. A subescala cognitiva é o teste mais utilizado em ensaios clínicos de intervenções para demência. Avalia a evocação de palavras, nomeação, compreensão de ordens, capacidade construtiva, praxia ideativa, orientação, reconhecimento de palavras, recordação de instruções (da prova de reconhecimento de palavras), a linguagem oral (qualidade do discurso), dificuldade em encontrar palavras no discurso espontâneo, e compreensão da linguagem oral.

diferença observada após 12 semanas na recordação verbal tardia não foi mantida após esse período de extensão. Nenhum outro parâmetro apresentou alteração.

Foram relatados 27 eventos adversos graves (14 no grupo controle e 13 no grupo ativo), com maior expressão no sistema gastrointestinal. Apenas um (ataque de pânico/hiperventilação) foi considerado como relacionado ao produto estudado (grupo controle). A adesão foi maior que 95% e não houve declínio dos parâmetros avaliados no grupo placebo durante todo o período de 24 semanas.

#### **Limitações:**

O estudo SOUVENIR I, apresentado pelo demandante, apresenta limitações metodológicas, de relevância clínica e de conflito de interesses. As informações apresentadas sobre o desenho metodológico, quanto aos esquemas de randomização, cegamento, análise por intenção de tratar e perdas de seguimento foram consideradas satisfatórias para as primeiras 12 semanas de tratamento. Entretanto, o acompanhamento posterior por mais 12 semanas no período de extensão, apesar de manter o cegamento, perdeu a randomização, uma vez que foi apenas para pacientes que não precisaram iniciar farmacoterapia e de acordo com a escolha dos próprios pacientes. Assim, apenas pacientes que não apresentaram declínio nas funções cognitivas (sem resposta ou resposta positiva) foram mantidos no estudo e não foram apresentados os critérios utilizados para esta decisão.

O comparador escolhido – placebo – também não é o ideal, uma vez que há disponível tratamento farmacológico para esta condição visando o mesmo desfecho e de eficácia já comprovada, como os medicamentos donepezila, galantamina e rivastigmina. Os mecanismos para garantir o sigilo de alocação não foram explicitados.

Em relação aos resultados clínicos, no subgrupo de pacientes com DA mais leve (MEEM entre 24 e 26), que não seriam elegíveis para o tratamento farmacológico de acordo com o PCDT para DA (MEEM entre 12 e 24), o grupo tratado apresentou melhora estatisticamente significativa em relação ao baseline no parâmetro de recordação verbal imediata e tardia. Entretanto, esse desfecho favorável não foi corroborado pelos demais testes realizados, incluindo o ADAS-cog, a escala mais utilizada nesse campo de investigação.

Além disso, não foi observado declínio significativo nos pacientes do grupo placebo, indicando que não houve progressão na doença neste período de 12 semanas. Dessa forma, a discreta melhora observada não representaria um retardamento na progressão da doença, o que coloca em questão a relevância clínica do desfecho. Adicionalmente, o curto período de



acompanhamento da fase randomizada (12 semanas) impede uma conclusão neste aspecto e os resultados da fase de extensão indicam que o desfecho positivo não foi mantido nas 12 semanas seguintes.

Os resultados obtidos no estudo SOUVENIR I respondem ao objetivo inicial de prova-de-conceito e, como mencionado pelos autores, para justificar a continuação das investigações com este produto. Entretanto, é precoce utilizá-lo para justificar uma indicação clínica.

– **Estudo SOUVENIR II [20]:**

A continuação das pesquisas sobre a eficácia e tolerabilidade de Souvenaid® ocorreu com o estudo SOUVENIR II (2012) pela empresa fabricante. O objetivo foi avaliar os efeitos na memória de pacientes acima de 50 anos com Doença de Alzheimer na fase leve (MEEM  $\geq$  20), não iniciados na farmacoterapia, em 24 semanas de suplementação. O ensaio multinacional foi conduzido em 27 centros de tratamento de DA, com randomização 1:1 (com 4 códigos de randomização – A, B, C e D), controlado por placebo (bebida isocalórica), duplo cego e de grupos paralelos.

Foi considerado como desfecho primário o domínio de memória do indicador NTB (Neuropsychological Test Battery – Bateria de Testes Neuropsicológicos) e alterações no EEG (eletroencefalograma) como desfechos secundários. Devido à impossibilidade de quantificar diretamente a densidade sináptica, a análise por encefalografia foi utilizada a fim de correlacionar mudanças na conectividade funcional com mudanças na atividade sináptica.

O indicador NTB foi escolhido diante do questionamento da validade do teste ADAS-cog para estágios iniciais da DA [21]. Ele inclui seis testes suplementares para avaliar atenção, memória operacional e funções executivas, não contempladas no teste ADAS-cog. O domínio de memória do NTB foi apresentado como um score-z, calculado pela equação: (nota individual NTB – média do grupo no baseline)/desvio padrão do baseline. As avaliações foram feitas no baseline e nas semanas 12 e 24. Eventos adversos foram avaliados a cada 3 semanas.

**Resultados:**

A análise dos 259 pacientes randomizados, 130 no grupo ativo e 129 no grupo controle, foi por intenção-de-tratar. Os grupos apresentaram características semelhantes no baseline e MEEM médio de 25, indicando uma população com DA muito leve. Pacientes com

MEEM entre 24 e 26 não são elegíveis para tratamento farmacológico no PCDT da Doença de Alzheimer [1] e foi o grupo com desfechos mais expressivos no estudo SOUVENIR I [19].

Os resultados indicaram uma melhora crescente no escore-z do domínio de memória do NTB no grupo ativo ao longo das 24 semanas. No grupo controle, houve melhora com 12 semanas, mas queda (não significativa) na 24ª semana. Ao final, não houve diferença entre os grupos na melhora em relação ao baseline ( $p=0,09$ ). Os autores ressaltam que há uma diferença significativa na trajetória de evolução dos dois grupos, com  $p=0,023$ , na qual embasam sua conclusão de eficácia do produto.

Em relação ao NTB completo e ao domínio de funções executivas do NTB, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao longo do tempo de intervenção.

A avaliação do EEG foi realizada apenas em um subgrupo de pacientes, com características e resultados apresentados em material suplementar. A análise de conectividade funcional da banda delta do EEG apresentou diferença entre os grupos apenas na trajetória ao longo do tratamento, mas não ao final da 24ª semana. Não foram observadas diferenças nos outros aspectos avaliados.

A adesão foi elevada, em torno de 97%, confirmada pela concentração sérica dos nutrientes suplementados. 56,2% dos pacientes reportaram algum possível evento adverso ao longo do estudo, sem diferença entre os grupos e a maioria não relacionada (ou possivelmente não relacionada) ao produto, inclusive em relação aos eventos adversos graves.

Não houve piora nos indicadores avaliados no grupo controle ao longo das 24 semanas.

#### **Limitações:**

A população avaliada no estudo SOUVENIR II corresponde à indicação solicitada pelo demandante, com MEEM médio de 25. Uma vez que não há atualmente um tratamento previsto no SUS para os pacientes com DA provável e MEEM entre 24 e 26, a comparação do produto com placebo é justificada. Entretanto, os resultados foram pouco expressivos e de questionável relevância clínica.

O indicador escolhido - NTB (Neuropsychological Test Battery – Bateria de Testes Neuropsicológicos), apesar de promissor, ainda não está consolidado como o teste de escolha nos casos de DA leve, em substituição ao ADAS-cog. O ADAS-cog ainda é o mais utilizado neste

campo de pesquisa, o que permite a comparabilidade dos resultados [21]. Dessa forma, um teste adicional serviria como adjuvante para a mensuração, comparação e corroboração dos resultados, e não de forma única e substitutiva. Além disso, os próprios autores apontam que as medidas do NTB são limitadas quanto ao grau de mudanças cognitivas, o que dificulta sua correlação em termos de efetividade clínica.

Outro aspecto a ser ressaltado é a diferença entre a melhoria na memória e a trajetória de melhoria na memória. Uma trajetória diferente não determina um resultado clínico final diferente. Assim, independente de um grupo melhorar de forma sempre crescente (como no grupo ativo) ou maior na primeira avaliação, mas com manutenção na segunda (como no grupo controle), o que se deve ressaltar é que ao final do período de intervenção não houve diferença no desempenho de memória entre os grupos. A mesma observação pode ser aplicada à avaliação do EEG, também destacada quanto à trajetória e não aos resultados em si.

Assim como no estudo SOUVENIR I, nenhum paciente apresentou progressão na doença durante o período avaliado, seja no grupo tratado como no grupo controle. Portanto, esta intervenção não afetaria a história natural da Doença de Alzheimer.

Destarte, embora este estudo tenha avaliado a população de interesse para incorporação (MEEM médio igual a 25), não obteve sucesso em comprovar a eficácia do produto Souvenaid® em melhorar a memória em pacientes com DA leve (MEEM > 24).

O demandante apresentou ainda resultados da extensão aberta do estudo SOUVENIR II na forma de pôster apresentado na Conferência “*Clinical Trials on Alzheimer’s Disease*” em 2012 [22]. Entretanto, os dados não foram considerados para avaliação devido às limitações metodológicas (estudo aberto com *crossover*, sem grupo controle – pacientes do estudo SOUVENIR II, incluindo os do grupo controle, passaram a receber Souvenaid®) e falta de informações suficientes para análise.

Após a submissão do pedido de incorporação do Souvenaid®, foi publicado o resultado do estudo S-Connect [23], iniciado em 2006 também pela empresa fabricante<sup>iii</sup>. Pacientes com DA provável, leve a moderada (MEEM 14 – 24), em tratamento farmacológico estável (≥ 4 meses) foram randomizados para receber Souvenaid® ou controle contendo as mesmas

---

iii A Secretaria-Executiva da CONITEC considerou artigos publicados até dezembro de 2013.

quantidades de macro e micronutrientes, exceto em relação aos componentes do Fortasyn® Connect (uridina monofosfato, DHA (ácido docosahexaenóico), EPA (ácido eicosapentaenóico), colina, fosfolipídios, ácido fólico, selênio e vitaminas B12, B6, C e E) por 24 semanas.

O estudo foi duplo-cego, com randomização realizada por sistema eletrônico em 1 : 1, em blocos de 4. A eficácia foi avaliada por intenção-de-tratar e a segurança apenas nos pacientes tratados (que receberam pelo menos 1 unidade do produto ativo ou placebo). Dos 527 pacientes randomizados, 265 receberam Souvenaid® e 262 receberam controle, com perdas de 14% no grupo ativo e 14,9% no grupo controle. As características dos participantes não diferiram entre os grupos, apresentando idade média de 76,7 anos (DP = 8,2), nível educacional de 6,5 (DP = 3,5) anos, 52% de mulheres e 94% de brancos. 34% dos participantes tomavam inibidores da acetilcolinesterase, 6% tomavam memantina e 60% tomavam uma associação entre os dois. ADAS-cog médio no baseline foi de 23,6 (DP = 9,5) e do MEEM de 19,5 (DP = 3,1), indicando uma população com DA moderada.

Não foi observada diferença entre os grupos após 24 semanas em nenhum dos testes avaliados, incluindo o ADAS-cog como desfecho primário ( $p=0.513$ ) e outros desfechos secundários que avaliaram função cognitiva (Bateria de Testes Cognitivos), habilidades funcionais (Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer – Atividades da Vida Diária - *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living* ADCS-ADL) e impressão clínica global (Avaliação Clínica da Demência - *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes* CDR-SB). Os dois grupos apresentaram declínio das funções cognitivas ao longo do tempo pelo teste ADAS-cog. Os resultados não se alteraram após a correção de possíveis confundidores inicialmente determinados (idade, sexo, nível educacional, tipo de medicação, MEEM inicial e presença do alelo apolipoproteína  $\epsilon 4$ ). Esta correção sugere que mesmo os pacientes com MEEM indicativo de DA leve ou muito leve não apresentaram resultados significativos com a suplementação.

A adesão foi de 94% em ambos os grupos. O grupo ativo apresentou aumento nos níveis de DHA, EPA e vitamina E, e diminuição na homocisteína ( $p<0.001$  em comparação ao controle), indicando boa biodisponibilidade do Souvenaid®. A frequência de eventos adversos não foi diferente entre os grupos. Os eventos adversos relatados como graves não foram associados ao produto ativo.

## 4.2 Análise de Custo-efetividade

O demandante apresentou uma análise econômica de custo-utilidade do uso de Souvenaid® como estratégia nutricional para a melhora da memória na DA leve *versus* não usar estratégia nutricional, com manutenção do tratamento enquanto não houver progressão da doença. Para isso, utilizou um modelo de Markov com 7 estados, incluindo os graus de severidade de DA, com sintomas iniciais, leve, moderada e severa e, ainda, a possibilidade de DA leve e moderada com melhora de memória.

A análise foi realizada a partir de uma coorte hipotética de 1000 pacientes com idade inicial de 65 anos e horizonte temporal até o final da vida. Os valores da razão de custo-efetividade incremental, calculados a partir da perspectiva do SUS, foram de R\$ 642.673,00/QALY, R\$ 399.075,00/QALY e R\$ 296.953,00/QALY, de acordo com o aumento da eficácia esperada do Souvenaid® (15%, 33% e 50%, respectivamente). A Tabela 4 apresenta a descrição dos parâmetros utilizados na análise e comentários resumidos de sua pertinência.

**TABELA 4** - Descrição da Análise Econômica apresentada pelo demandante com comentários apontados pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

| PARÂMETRO                             | ESPECIFICAÇÃO  | COMENTÁRIOS   |
|---------------------------------------|--|---|
| <b>1. Tipo de estudo</b>              | Custo-utilidade  | Adequado. Os desfechos clínicos afetam a qualidade de vida dos pacientes e não o curso natural da doença.   |
| <b>2. Tecnologia/ Intervenção</b>     | Souvenaid® (125ml) 1 vez ao dia.                           | Adequado. Tecnologia proposta para incorporação não associada a outro tratamento.   |
| <b>3. Comparador</b>                  | Não usar estratégia nutricional.                           | A população-alvo, com MEEM = 25, não está contemplada no PCDT de tratamento medicamentoso da Doença de Alzheimer, justificando não haver comparador.          |
| <b>4. População-alvo</b>              | Pacientes com Doença de Alzheimer na fase leve (MEEM = 25) | Trata-se de uma população com Doença de Alzheimer muito leve. A população do estudo SOUVENIR II, no qual o desfecho foi baseado, apresentou MEEM médio de 25. |
| <b>5. Desfecho</b>                    | Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)               | Adequado.   |
| <b>6. Horizonte temporal adequado</b> | Até o final da vida. Foram simulados 40 ciclos (20 anos).  | Adequado. A sobrevida de pacientes com DA é de cerca de 7 anos, contra 11 anos de sobrevida para pessoas com cognição normal nessa faixa                      |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | etária [15].   |
| <b>7. Duração de cada ciclo</b>                                   | 6 meses  | Adequada.  |
| <b>8. Taxa de desconto</b>  | 5% para custos e desfechos.  | Adequada.  |
| <b>9. Perspectiva</b>   | SUS  | Adequada.  |
| <b>10. Modelo</b>   | Modelo de Markov com sete estados de saúde.  | Adequado.  |
| <b>11. Tipos de custos</b>  | Diretos  | Adequado.  |
| <b>12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose</b> | 365  | Adequada.  |
| <b>13. Busca por evidência</b>                                    | Busca realizada por ECR para eficácia.   | Adequada.  |
| <b>14. Origem dos dados econômicos</b>                            | Custos diretos obtidos a partir de dados preliminares estimados pela USP [25].   | Dados não publicados e sem informações suficientes sobre a metodologia.  |
| <b>15. Origem dos dados de efetividade</b>                        | Dados de eficácia a partir do ECR SOUVENIR II e sua extensão aberta com <i>crossover</i> (estudo OLE [22]).  | Os valores considerados no modelo foram baseados em resultados sem significância estatística entre grupo tratado e controle e mesmo na ausência de grupo controle. A conversão dos resultados em percentual de melhora de memória não foi explicitada. |
| <b>16. Razão de custo-efetividade incremental</b>                 | Caso base: 15% de eficácia e R\$ 642.673,00/QALY<br><br>Cenário 1: 33% de eficácia e R\$ 399.075,00/QALY<br><br>Cenário 2: 50% de eficácia e R\$ 296.953,00/QALY | Valores de custos e utilidades com alto grau de incerteza.   |
| <b>17. Análise de sensibilidade</b>                               | Aplicada análise de sensibilidade univariada apenas no cenário 1, com variações nos custos e utilidades para $\pm 10\%$ .  | Não foram considerados os parâmetros individuais de variabilidade dos indicadores e não há justificativa para a determinação do limite fixo.   |

### Limitações do estudo:

Para a estimativa da eficácia de Souvenaid® na melhora da memória de pacientes com DA na fase leve, foi utilizado o estudo SOUVENIR II com desfecho do z-score do domínio de memória do NTB após 24 semanas, e o estudo aberto de extensão para resultados após 48 semanas. A diferença das médias entre grupo tratado e controle foi obtida pela medida d de Cohen. Entretanto, estas médias não foram estatisticamente significativas entre os grupos e no

estudo aberto de extensão não existia grupo controle (*crossover*). Os efeitos d de Cohen projetados foram então convertidos em percentual de melhora de memória, sem explicitação do método utilizado para isto, resultando em melhora de 14,7% em 24 semanas e 33% em 48 semanas. Esses percentuais foram aplicados diretamente nos valores de utilidade, assumindo que uma melhora de 14,7% na memória representa 15% de incremento na utilidade global.

Os valores de utilidade foram extraídos do estudo de Neumann e colaboradores (1999) [24] e utilizados por McMahon e colaboradores (2000) [25], não validados para a população brasileira. O estudo buscou valores de utilidade a partir da perspectiva dos cuidadores e de acordo com a classificação de gravidade da DA baseada no CDR (escala de avaliação clínica da demência). As preferências por estados de saúde foram obtidas pelo questionário *Health Utilities Mark II*, que considera sete dimensões de saúde: sensação, mobilidade, emoção, cognição, auto-cuidado, dor e fertilidade. Dessa forma, os percentuais de melhoria de memória assumidos pelo demandante poderiam ter sido aplicados apenas em relação à dimensão da cognição e não em relação ao valor total de utilidade.

O tempo para progressão de um estado para outro, baseado nos valores do MEEM, foram obtidos a partir do estudo de Mediondo e colaboradores (2000) [28]. Este trabalho expôs um modelo de progressão entre MEEM 3 e 24 e o demandante utilizou um modelo de regressão linear para estimar o tempo de progressão entre MEEM 25 e 30, incluindo, portanto, a população-alvo para a intervenção nesta estimativa indireta.

Após a progressão para um estado de DA moderada, o demandante assume que um percentual da melhora de memória proporcionada pelo Souvenaid® é mantido (7% ou 17%, dependendo do cenário), mesmo que o tratamento seja interrompido. Afirma-se que as novas sinapses proporcionadas pelo Souvenaid® não se desmaterializariam imediatamente após a interrupção do tratamento. Entretanto, esta observação foi baseada em dados não publicados e não há referência para os percentuais de manutenção apresentados. No cenário mais promissor, os pacientes atingem 50% de melhora de memória após 72 semanas (3 ciclos), sem embasamento em resultados científicos, partindo-se apenas da premissa de que a melhora seja linear.

Para a estimativa dos custos e recursos utilizados no modelo, foram utilizados resultados preliminares de uma estimativa da USP, com dados ainda não publicados e sem muita informação sobre a metodologia do trabalho [25]. Para os pacientes com DA leve em uso de Souvenaid®, o demandante atribui um desconto nos custos na mesma proporção da melhora de memória dos resultados clínicos. Ou seja, nos custos adicionais da DA leve, em

relação aos sintomas iniciais da DA, é descontado 14,7% referente à melhora de memória. Logo, para o demandante, melhorar 14,7% da memória acarreta economia de 14,7% nos custos adicionais que um estado mais avançado demandaria.

Foram delineados 3 cenários hipotéticos para o desfecho no modelo: no cenário base os pacientes são beneficiados apenas no 1º ciclo, com eficácia de 15% e posterior perda para 7% após interrupção do tratamento por progressão da doença. No cenário 1, a eficácia chega a 33% e cai para 17% quando o paciente evolui para DA moderada. O cenário 2 projeta que o aumento da eficácia seja linear, atingindo 50%, e o efeito é reduzido para 17% com a progressão. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) do caso base foi estimada em R\$ 642.673,00/QALY, com diminuição desse valor à medida que a eficácia projetada de Souvenaid® aumenta: R\$ 399.075,00/QALY no cenário 1, com eficácia de 33%, e R\$ 296.953,00/QALY no cenário 2, com 50% de eficácia.

Análise de sensibilidade univariada foi aplicada apenas no cenário 1, com variações de  $\pm 10\%$  nos custos e utilidades, sem explicações se foram considerados os parâmetros individuais de variabilidade dos indicadores (intervalos de confiança) ou justificativas dos critérios para a determinação deste limite.

### 4.3 Análise de Impacto Orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram consideradas a população brasileira e incidência de DA por faixa etária, com cobertura do SUS de 80%. A taxa de entrada de Souvenaid® para os primeiros 5 anos foi de 10%, 13%, 15%, 17% e 20%. O caso base apresentou impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 14.902.414,00, o cenário 1 foi de R\$ 14.503.154,00 e o cenário 2 de R\$ 14.254.181,00, adicionalmente aos custos estimados atuais da DA.

#### **Limitações do estudo:**

Os custos utilizados para o cálculo do impacto orçamentário foram os mesmos da avaliação econômica, ou seja, possuem alto grau de incerteza.



## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Não há estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde para Souvenaid® e ainda não foram publicadas recomendações de agências de ATS internacionais, incluindo NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá), SMC (Escócia) e PBS/PBAC (Austrália).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Souvenaid® para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase leve é baseada em ensaios clínicos controlados por placebo conduzidos pela empresa fabricante. As evidências de eficácia de Souvenaid® apresentadas foram consideradas fracas ou inexistentes e de questionável relevância clínica, sem alterações no curso natural da doença. Além disso, o tempo de seguimento dos estudos foi insuficiente para avaliar a melhora dos pacientes (até 24 semanas) e os poucos benefícios adquiridos durante os estudos não foram mantidos ao final deles. Adicionalmente, os custos e utilidades inseridos na avaliação econômica e de impacto orçamentário possuem alto grau de incerteza.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

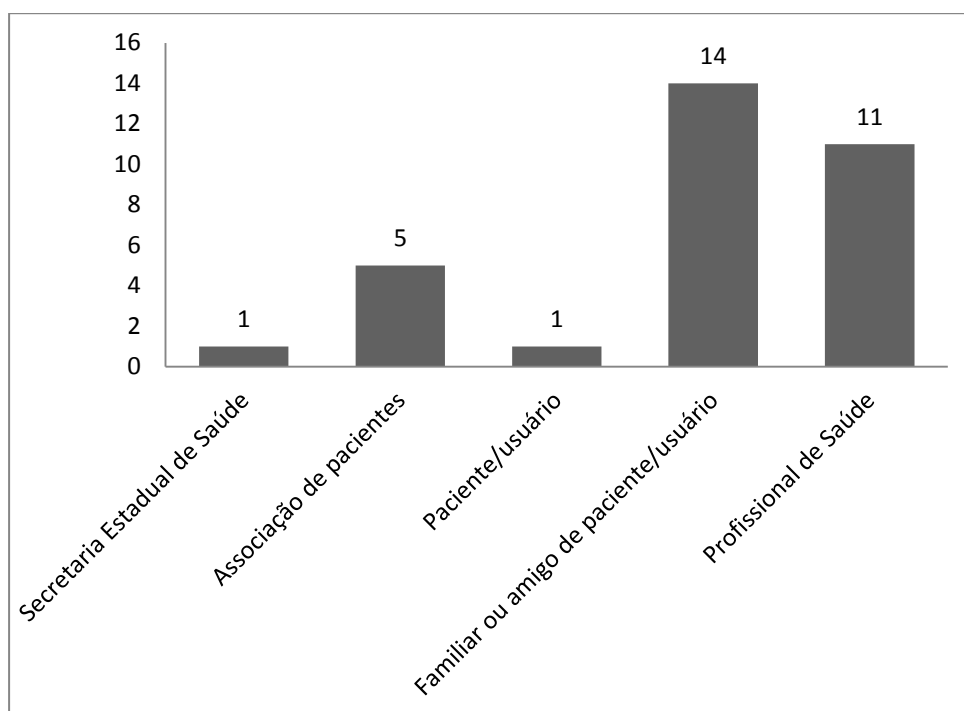
Pelo exposto, a CONITEC, em sua 22ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do Souvenaid® para pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve. Considerou-se que os estudos não comprovaram a eficácia do produto em modificar desfechos clínicos relevantes, como o retardamento da progressão da Doença de Alzheimer, diante, sobretudo, do curto período de acompanhamento dos pacientes. Além disso, os membros da CONITEC expressaram preocupação em relação a submissões de incorporação de alimentos nas listas do SUS como medida terapêutica, especialmente nos casos em que existem escassas evidências de eficácia.

## 8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública do relatório CONITEC nº 118, que tratou da demanda sobre “Souvenaid® para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve” foi realizada entre os dias 28 de fevereiro de 2014 e 19 de março de 2014. Foram recebidas **32**

contribuições durante a consulta pública. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio. Foram excluídas deste relatório as contribuições referentes a outros temas sob consulta e as sem conteúdo.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 44% (n= 14) se referiram a contribuições de familiares ou amigos de pacientes/usuários, 34% (n= 11) de profissionais de saúde, 16% (n= 5) de associação de pacientes, 3% (n= 1) de Secretaria Estadual de Saúde e 3% (n= 1) de paciente/usuário.



**GRÁFICO 1** - Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

Foram recebidas 26 (81%) contribuições de profissionais de saúde, pacientes, familiares ou amigos de pacientes relatando a melhora observada com o uso do Souvenaid em pacientes com DA leve, mas que o alto custo do produto, associado às demais despesas para o manejo da doença, dificultam seu uso diário. Os benefícios observados foram “ganho de qualidade de vida”, “melhora do escore do mini mental”, “menos estressante para o portador e para as famílias”, “mais atenção”, “independência na realização das atividades de vida diária”, “melhora na cognição”, “benefícios de memória”, “melhor disposição física”, “boa aceitação”, “melhora da apatia e isolamento social”.

*“A Gratuidade do suplemento Souvenaid através do SUS é de extrema importância. O custo do produto é muito elevado para que idosos com Alzheimer na fase leve*

*possam incluir na rotina. O tratamento médico já é oneroso devido aos medicamentos, consultas com especialistas, necessidade de cuidadores, entre outros fatores que inviabilizam a aquisição do Souvenaid pela população com diagnóstico de Alzheimer leve”.*

(Familiar ou amigo de paciente/usuário)

Apesar dos benefícios relatados pelos pacientes, os estudos conduzidos com Souvenaid ainda não foram capazes de comprovar sua eficácia na melhoria de memória nessa população.

Dois (6%) contribuições apontaram a relação entre os nutrientes presentes em Souvenaid e o funcionamento sináptico. Entretanto, apesar de existir essa relação teórica, ela não foi comprovada na prática por meio de ensaios clínicos. A Associação Brasileira de Alzheimer reconhece que os efeitos benéficos do produto ainda não foram comprovados, mas acredita que a incorporação induziria a realização de estudos com uma população maior.

A Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul posicionou-se contrária a incorporação, afirmando que *“(...) ao pensarmos em D. Alzheimer, é fundamental o suporte nutricional MAS, especificar esta ou aquela formulação como sendo preferencial no controle da evolução da doença é de difícil comprovação científica e de escassa bibliografia”*. Sua contribuição foi acompanhada de um editorial do periódico *Annals of Internal Medicine* de 2013, que enfatiza que a suplementação de vitaminas e minerais não possui comprovação de benefício, podendo ainda ser danosa à saúde [29].

Com a mesma posição, um profissional de saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP apresentou uma contribuição em que expôs novamente os resultados insatisfatórios dos estudos com Souvenaid. Indicou ainda os resultados recentemente publicados por Waal e colaboradores (2014) [30], que indicaram uma melhora no EEG, mas somente em pacientes com formas leves da DA e virgens de tratamento. Concluiu que *“o possível e exclusivo benefício do Souvenaid sobre a memória parece estar restrito a um subgrupo de pacientes com DA incipiente e virgens de tratamento. Nesta população, faltam estudos comparativos entre Souvenaid e medidas simples e corriqueiras de baixo custo, como exercícios de memória, hoje muito prescritos pelos geriatras.”*

Em consulta a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a mesma informou que Souvenaid® não possui essa indicação de uso e propriedade aprovada, o que contraria a legislação em vigor. A Anvisa esclareceu que caso esse produto tivesse essa indicação de uso aprovada não estaria regularizado como um alimento para suplementação de nutrição enteral, mas como um alimento para situações metabólicas específicas para nutrição enteral.

As demais contribuições foram vagas. De forma geral, as contribuições não agregaram novas evidências que justifiquem a revisão da deliberação negativa inicial da CONITEC.

## 9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 10 de abril de 2014 deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do Souvenaid para melhora de memória em pacientes com doença de Alzheimer na fase leve. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 83/2014.

## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 25, DE 4 DE JULHO DE 2014

TORNA PÚBLICA A DECISÃO DE NÃO INCORPORAR O  
SOUVENAID PARA MELHORA DE MEMÓRIA EM  
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER NA FASE  
LEVE NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO  
MINISTÉRIO DA SAÚDE, NO USO DE SUAS ATRIBUIÇÕES LEGAIS E COM BASE NOS TERMOS  
DOS ART. 20

ART. 1º FICA NÃO INCORPORADO O SOUVENAID PARA MELHORA DE MEMÓRIA EM PACIENTES  
COM DOENÇA DE ALZHEIMER NA FASE LEVE NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).

ART. 2º O RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC) SOBRE ESSA TECNOLOGIA ESTARÁ DISPONÍVEL NO ENDEREÇO  
ELETRÔNICO: [HTTP://PORTAL.SAUDE.GOV.BR/CONITEC](http://portal.saude.gov.br/conitec).

ART. 3º A MATÉRIA PODERÁ SER SUBMETIDA A NOVO PROCESSO DE AVALIAÇÃO PELA CONITEC  
CASO SEJAM APRESENTADOS FATOS NOVOS QUE POSSAM ALTERAR O RESULTADO DA ANÁLISE  
EFETUADA.

ART. 4º ESTA PORTARIA ENTRA EM VIGOR NA DATA DE SUA PUBLICAÇÃO.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**PUBLICAÇÃO NO DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO: D.O.U. Nº 127, DE 7 DE JULHO DE 2014, PÁG. 29.**

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BRASIL, "PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE ALZHEIMER," Portaria Nº 1298, DE 21 DE NOVEMBRO DE 2013., 2013.
- [2] R. MAYEUX e Y. STERN, "Epidemiology of Alzheimer Disease," *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 2, p. a006239, 2012.
- [3] C. REITZ, C. BRAYNE e R. MAYEUX, "Epidemiology of Alzheimer disease," *Nat Rev Neurol*, vol. 7, n. 3, p. 137–152, 2011.
- [4] R. MALOUF e E. J. GRIMLEY, "The effect of vitamin B6 on cognition," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, 2003.
- [5] R. MALOUF e S. A. AREOSA, "Vitamin B12 for cognition," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, 2003.
- [6] E. SYDENHAM, A. D. DANGOUR e W. S. LIM, "Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 6, 2012.
- [7] J. L. RODRÍGUEZ-MARTÍN, L. QIZILBASH e J. N. LÓPEZ-ARRIETA, "Thiamine for Alzheimer's disease.," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2, 2001.
- [8] N. FARINA, M. G. ISAAC, A. R. CLARK, J. RUSTED e N. TABET, "Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment.," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 11, 2012.
- [9] R. MALOUF e J. GRIMLEY EVANS, "Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, 2008.
- [10] WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Dementia: a public health priority*, Reino Unido, 2012.
- [11] E. HERRERA, P. CARAMELLI, A. S. B. SILVEIRA e R. NITRINI, "Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population," *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, vol. 16, n. 2, pp. 103-108, 2002.
- [12] R. NITRINI, P. CARAMELLI, E. HERRERA JR., V. S. BAHIA, L. F. CAIXETA e N. RADANOVIC, "Incidence of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population," *Alzheimer Dis Assoc Disord*, vol. 18, pp. 241-246, 2004.
- [13] C. M. BOTTINO, D. J. AZEVEDO, M. TATSCH, S. R. HOTOTIAN, M. A. MOSCOSO, J. FOLQUITTO, A. Z. SCALCO, M. Z. BAZZARELLA, M. A. LOPES e J. LITVOC, "Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil.," *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 26, n. 4, pp. 291-9, 2008.

- [14] M. L. CHAVES, A. L. CAMOZZATO, C. GODINHO, I. PIAZENSKI e J. KAYE, "Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease in Southern Brazil," *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, vol. 22, n. 3, pp. 181-187, 2009.
- [15] A. L. FITZPATRICK, L. H. KULLER, O. L. LOPEZ, C. H. KAWAS e W. JAQUEST, "Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 229, pp. 43-49, 2005.
- [16] R. NITRINI, P. CARAMELLI, E. HERRERA JR, I. DE CASTRO, V. S. BAHIA, R. ANGHINAH e L. F. CAIXETA, "Mortality from dementia in a community-dwelling Brazilian population.," *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 20, n. 3, pp. 247-53, 2005.
- [17] C. A. GOLD e A. E. BUDSON, "Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics," *Expert Rev Neurother*, vol. 8, n. 12, pp. 1879-1891, 2008.
- [18] M. F. FOLSTEIN, S. E. FOLSTEIN e P. F. MCHUGH, "Mini-Mental State - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians," *J. psychiat Res.*, vol. 12, pp. 189-198, 1975.
- [19] National Institute for Health and Clinical Excellence, "Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111)," 2011.
- [20] P. SCHELTENS, P. J. G. H. KAMPHUIS, F. R. J. VERHEY, M. G. M. O. RIKKERT, R. J. WURTMAN, D. WILKINSON, J. W. R. TWISK e A. KURZ, "Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 6, pp. 1 - 10, 2010.
- [21] P. SCHELTENS, J. W. R. TWISK, R. BLESA, E. SCARPINI, C. A. F. VON ARNIM, A. BONGERS, J. HARRISON, S. H. N. SWINKELS, C. J. STAM, H. WAAL, R. J. WURTMAN, R. L. WIEGGERS, B. VELLAS e P. J. G. H. KAMPHUIS, "Efficacy of Souvenaid in Mild Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Controlled Trial.," *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 31, pp. 225-236, 2012.
- [22] B. VELLAS, S. ANDRIEU, C. SAMPAIO, N. COLEY e G. WILCOCK, "Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus," *The Lancet Neurology*, vol. 7, n. 5, pp. 436-450, 2008.
- [23] P. SCHELTENS, J. W. R. TWISK, R. BLESA, E. SCARPINI, C. A. F. VON ARMIN, A. BONGERS, J. HARRISON, S. H. N. SWINKELS, R. J. WURTMAN, R. L. WIEGGERS, B. VELLAS e P. J. G. H. KAMPHUIS, "Safety, compliance and the effects on memory of 48-week Souvenaid use in mild Alzheimer's Disease - Results from the Souvenir II and Open Label Extension Studies," em *CTAD*, Monte Carlo, 2012.
- [24] S. C. SHAH, P. J. KAMPHUIS, S. LEURGANS, S. H. SWINKELS, C. H. SADOWSKY, A. BONGERS, S. A. RAPPAPORT, J. QUINN, R. L. WIEGGERS, P. SCHELTENS e D. A. BENNETT, "The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease (provisional)," *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 5, n. 59, 2013.
- [25] C. E. L. FERRETTI, S. M. D. BRUCKI e R. NITRINI, "Description of the methods and analysis of direct and indirect costs with dementia: a preliminary results," em *Poster session: Alzheimer's Association International Conference*, Boston/EUA, 2013.

- [26] P. J. NEUMANN, K. M. KUNTZ, J. LEON, S. S. ARAKI, R. C. HERMANN, M. A. HSU e M. C. WEINSTEIN, "Health utilities in Alzheimer's Disease - A cross-sectional study os patients and caregivers," *Medical care*, vol. 37, n. 1, pp. 27-32, 1999.
- [27] P. M. MCMAHON, S. S. ARAKI, P. J. NEUMANN, G. J. HARRIS e G. S. GAZELLE, "Cost-effectiveness of Functional Imaging Tests in the Diagnosis of Alzheimer's Disease," *Radiology*, vol. 217, p. 58-68, 2000.
- [28] M. S. MEDIONDO, J. W. ASHFORD, R. J. KRYSCIO e F. A. SCHMITT, "Modelling Mini Mental State Examination changes in Alzheimer's Disease," *Statist. Med.*, vol. 19, pp. 1607-1616, 2000.
- [29] E. e. a. GUALLAR, "Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements.," *Ann Intern Med*, vol. 159, pp. 850-851, 2013.
- [30] S. C. L. M. W. R. K. P. e. a. de Waal H, "The Effect of Souvenaid on Functional Brain Network Organisation in Patients with Mild Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Study.," *PLoS ONE*, vol. 1, p. e86558, 2014.
- [31] R. P. VERAS, C. R. CALDAS, S. B. DANTAS, L. G. SANCHO, B. SICSU, L. B. MOTTA e C. CARDINALE, "Avaliação dos gastos com o cuidado do idoso com demência," *Rev. Psiq. Clín.*, vol. 34, n. 1, pp. 5-12, 2007.