







# Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave

A systematic review of economic evaluations of the use of memantine alone or combined with donepezil for moderate to severe Alzheimer's disease

Ione Ayala Gualandi de Oliveira<sup>1</sup>   
Rosângela Caetano<sup>1</sup>   
Ricardo Ewback Steffen<sup>1</sup>   
Aline Navega Biz<sup>1</sup> 

## Resumo

**Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis e o estado da arte das avaliações econômicas que avaliaram a memantina isolada ou combinada com donepezil para a Doença de Alzheimer (DA) moderada a grave, com foco nos modelos de decisão analíticos elaborados. **Método:** As bases eletrônicas MEDLINE, EMBASE, NHS EED, CEA Registry e LILACS foram usadas para busca de referências. Após a remoção de duplicatas, dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos e, posteriormente, os textos completos. A ferramenta de Drummond M. foi utilizada para avaliação da qualidade dos estudos. **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídas doze avaliações econômicas completas. Quanto aos desenhos de estudo, uma avaliação foi conduzida ao longo de ensaio clínico, duas fizeram simulação e nove utilizaram modelos de Markov. A principal medida de desfecho adotada foi custo por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). O uso da memantina foi considerada custo-efetivo e dominante em oito estudos; em um único estudo, seu uso foi dominado quando comparado ao donepezil para a DA moderada. Análises de sensibilidade foram sistematicamente realizadas, evidenciando resultados robustos. A avaliação de qualidade apontou boa qualidade metodológica dos trabalhos. **Conclusão:** Apesar de existirem controvérsias quanto aos benefícios derivados do uso da memantina associada ou não ao donepezil, o levantamento das evidências sugere que ela é custo-efetiva nos países onde os estudos foram elaborados. No entanto, estudos econômicos locais necessitam ser realizados, dada a grande variabilidade derivada dos diferentes parâmetros adotados nas avaliações.

**Palavras chave:** Doença de Alzheimer. Memantina. Custos e Análise de Custo. Revisão.

<sup>1</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Instituto de Medicina Social. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito na concepção desse trabalho.  
Não houve financiamento na execução deste trabalho.

Correspondência/Correspondence  
Ione Ayala Gualandi de Oliveira  
ionegualandi@yahoo.com.br

Recebido: 06/01/2019  
Aprovado: 18/09/2019

## Abstract

**Objective:** To synthesize the available evidence and state of the art of economic evaluations which evaluate the use of memantine, whether alone or combined with donepezil, for moderate to severe Alzheimer's disease (AD), focusing on the analytical decision models built. **Method:** The electronic databases MEDLINE, EMBASE, NHS EED, CEA Registry and LILACS were searched for references. After duplicates were removed, two independent reviewers evaluated the titles and abstracts and subsequently the full texts. The Drummond M. tool was used to evaluate the quality of the studies. **Results:** After the application of the eligibility criteria, twelve complete economic evaluations were included. One evaluation was a clinical trial, two involved simulations and nine used Markov models. The main outcome measure adopted was dominated by cost per quality adjusted life year (QALY). The use of memantine was considered cost-effective and dominant in eight studies; while in a single study, its use was dominated when compared to donepezil for moderate AD. Sensitivity analyzes were systematically performed, with robust results. The quality assessment indicated that the methodological quality of the studies was good. **Conclusion:** Although there is some controversy regarding the benefits derived from the use of memantine, whether combined or not with donepezil, the evidence collected suggests that it is cost-effective in the countries where the studies were performed. However, local economic studies need to be performed, given the significant variability derived from the different parameters adopted in the evaluations.

**Keywords:** Alzheimer Disease. Memantine. Cost and Cost Analysis. Review.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) representa um grave problema de saúde pública, sendo a principal causa de declínio cognitivo e demência em adultos, especialmente em idosos. Seu diagnóstico é predominantemente clínico, a partir da aplicação de critérios padronizados, evoluindo com prejuízo da memória e outras funções cognitivas e comportamentais<sup>1</sup>.

A DA afeta cerca de 25 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>2</sup> e as projeções sinalizam que esse quantitativo possa atingir mais de 100 milhões até 2050<sup>3</sup>. Além disso, metanálise publicada em 2013 refere que a prevalência das demências, padronizada por idade, varia entre 5% e 7% nos maiores de 60 anos de idade, sendo mais elevada nos países menos desenvolvidos, sobretudo na América Latina<sup>4</sup>.

Estima-se que, em 2030, a população idosa no Brasil deverá ser de aproximadamente 41,6 milhões e que, em 2060, um em cada três brasileiros possua mais de 60 anos<sup>5</sup>. Estudos nacionais apontam para uma prevalência de demência na população maior de 65 anos idade de 7,1%, sendo a DA responsável por mais de 55% dos casos<sup>6</sup>.

Atualmente, não há cura para a DA e o impacto da doença sobre o paciente e cuidadores gera pressões para garantir que todos os possíveis tratamentos estejam amplamente disponíveis. Além disso, as opções de intervenção no curso da doença são limitadas e incluem dois grupos principais de medicamentos.

Os inibidores da acetilcolinesterase representam a primeira linha para o tratamento da DA leve a moderada. Seu uso fundamenta-se em diminuir o déficit colinérgico, através da inibição das enzimas que degradam a acetilcolina, aumentando sua disponibilidade sináptica e melhorando os sintomas cognitivos<sup>1</sup>. A memantina é um antagonista não competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA (*N-Methyl-D-Aspartate*). É o único medicamento da classe utilizada em humanos, sendo aprovada pelo *Food and Drug Administration*, *European Medicines Agency* e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento da DA moderada a grave<sup>7,8</sup>.

Estudos sobre a eficácia da memantina nos quadros graves de DA apresentam resultados ainda controversos na literatura. Sua capacidade de retardar a piora dos sintomas e melhorar a capacidade funcional dos pacientes com DA moderada a grave

foi originalmente demonstrada em dois ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) fase III<sup>9,10</sup>, ambos com tempo de seguimento bastante curto, de no máximo 24 semanas.

Outros ensaios, contudo, falharam em mostrar esses resultados favoráveis nas medidas de função cognitiva e atividades de vida diária<sup>11</sup>. Metanálises examinando a eficácia da memantina em monoterapia ou combinada ao uso de anticolinesterásicos apontam que as melhorias nas funções cognitivas e atividades de vida diária em pacientes com DA moderada a grave, quando presentes, eram sistematicamente de pequena magnitude<sup>12-14</sup>. As evidências também são conflitantes em termos dos sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos<sup>15</sup>. Por outro lado, embora usualmente leves a moderados, pacientes em uso de memantina podem experimentar cefaleia, tonturas, fadiga, confusão mental e alucinações<sup>10</sup>. Alguns outros aspectos que prejudicam as evidências disponíveis sobre a eficácia da memantina merecem ser mencionados: alguns ECCR tinham tamanho de amostra reduzidos, perdas de seguimento importantes, possuíam financiamento direto ou traziam declaração dos autores de terem recebido financiamentos diversos da indústria farmacêutica, não se podendo excluir potenciais conflitos de interesse<sup>16</sup>.

Em virtude da eficácia transitória dos medicamentos para tratamento da DA, a progressão para a dependência funcional se mantém mesmo com seu uso<sup>17</sup>. Ademais, são, muitas vezes, difíceis de usar devido a seus eventos adversos, como hipertensão, sonolência e distúrbios relacionados ao sistema nervoso central, e a interações com outros fármacos.

Por considerar que a relação dano-benefício era desfavorável, com resultados de eficácia pequenos e eventos adversos potencialmente significativos em frequência e gravidade, o Ministério da Saúde francês decidiu que, a partir de agosto de 2018, os anticolinesterásicos e memantina deixariam de ser reembolsados pelo sistema nacional de seguro de saúde. No final de 2016, o *Pharmacoeconomic Transparency Committee*, órgão que faz recomendações sobre o reembolso público de medicamentos na França, concluiu que esses medicamentos não traziam

benefícios clínicos suficientes e pediu sua exclusão do rol de medicamentos ofertados publicamente na França, que só foi oficializada a partir de relatório da *Haute Autorité de Santé* em maio de 2018<sup>18,19</sup>. O medicamento, contudo, segue presente nos protocolos clínicos de tratamento e sendo reembolsado em outros países, como no *Medicare* americano, no Reino Unido e Austrália<sup>20</sup>.

No Brasil, os anticolinesterásicos encontram-se disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2002, restritos a pacientes com doença leve a moderada<sup>21</sup>. A memantina, contudo, só foi incorporada ao SUS para tratamento da DA moderada e grave em 2017<sup>7</sup>. Mesmo antes disso, entretanto, era adquirida pelo Ministério da Saúde (MS), totalizando compra de aproximadamente 33.000 comprimidos de 10mg entre 2010 e 2014, para atendimento de demandas judiciais<sup>22</sup>.

A carga da doença e os custos associados à DA, o envelhecimento da população e a falta de opções de tratamento modificadoras da doença, levantam preocupações sobre o uso eficiente dos recursos. Embora a legislação hoje presente no Brasil exija evidências de custo-efetividade comparativa para a incorporação de uma nova tecnologia ao SUS<sup>23</sup>, estudos de avaliação econômica não foram realizados pelo MS, sendo justificada sua introdução a partir de dados clínicos e da incorporação nos sistemas de pagamento de outros países<sup>7</sup>.

Dadas as incertezas presentes na literatura, este estudo teve por objetivo sintetizar as evidências disponíveis nos estudos econômicos relativos ao uso da memantina, isolada ou combinada com donepezil para tratamento da DA moderada a grave, com foco nos modelos de decisão analíticos utilizados nestas avaliações.

## MÉTODO

Esta revisão sistemática foi relatada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-analysis* (PRISMA)<sup>24</sup> e registrada no PROSPERO *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o nº CRD42017076469, em outubro de 2017.

## Identificação dos estudos e estratégia de busca

As bases bibliográficas MEDLINE, EMBASE, e LILACS, além da Colaboração Cochrane e de bases específicas para estudos econômicos — *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) e *Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry* — foram utilizadas para busca de estudos publicados até março de 2017.

As estratégias de busca foram desenvolvidas para cada base a partir de descritores específicos combinados com operadores booleanos para a DA e para as tecnologias de interesse (donepezil e memantina), com a utilização de filtros específicos para estudos econômicos. As estratégias de busca específicas para cada base podem ser obtidas por correspondência aos autores.

Não houve restrição de período de publicação ou idioma na busca. Revisões narrativas e sistemáticas de estudos econômicos sobre o tema foram examinadas com objetivo de busca de referências cruzadas que pudessem não ter sido rastreadas.

As referências identificadas nas bases eletrônicas foram gerenciadas usando o *software* ENDNOTE® (versão X4) para eliminação de duplicações.

## Seleção dos estudos

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas (títulos e resumos e, posteriormente, texto completo), por dois revisores (IAGO e ANB), com as discordâncias resolvidas por consenso ou, quando necessário, por consulta a um terceiro avaliador (RC).

Para sua inclusão, os estudos deveriam preencher os seguintes critérios de elegibilidade: serem estudos primários (avaliações econômicas conduzidas ao longo de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados) ou estudos de modelagem relacionados ao uso de memantina, isolada ou combinada com donepezil, em pacientes adultos diagnosticados com DA moderada a grave, com a gravidade da doença determinada por alguma escala especificada de avaliação. Somente avaliações econômicas completas (análise de custo-efetividade, análise custo-utilidade ou análise de custo-benefício) com identificação clara

dos comparadores (placebo, ausência de tratamento específico, anticolinesterásicos galantamina, rivastigmina ou donepezil ou tratamento não farmacológico diferente desses) e medidas de desfecho, tais como custo por ano de vida ganho, custo por ano de vida ajustado pela qualidade de vida vivenciada pelos pacientes (QALY) e custo por tempo de independência, foram considerados. Todos os estudos escritos em inglês, português e espanhol foram incluídos.

Foram excluídas cartas, editoriais, revisões narrativas, avaliações econômicas parciais e estudos que não continham informações explícitas sobre os métodos e critérios acima definidos.

## Avaliação de qualidade metodológica

A avaliação da qualidade dos estudos econômicos incluídos foi também realizada por dois revisores independentes (IAGO e RES), com as discordâncias resolvidas como acima mencionado.

Foi utilizada a ferramenta desenvolvida por Drummond M.<sup>25</sup>, que apresenta 35 itens para julgamento distribuídos em três seções: aspectos do desenho do estudo; fontes e qualidade dos dados coletados; análise de dados e interpretação de resultados. Foram ainda introduzidos seis itens adicionais: dados relativos à presença de análise de subgrupos, limitações do estudo, potencial para generalização dos resultados, declaração de conflito de interesse e financiamento do estudo.

Cada item foi julgado como *sim*, *não*, *não está claro* ou *não se aplica*.

## Extração de dados

Os dados relevantes foram extraídos de forma independente por dois avaliadores e registrados em formulário eletrônico padronizado construído no *software* EPIDATA, com as discordâncias resolvidas por um terceiro revisor.

Foram extraídos dados relacionados à (i) identificação do estudo; (ii) características gerais

das avaliações econômicas (tipo e desenho de estudo; país; características da população estudada; tipo de intervenção e comparador; medida de efetividade adotada e fonte de dados; tipos e detalhes dos custos incluídos, moeda e ano de referência; modelo de progressão da doença de Alzheimer; desfechos; presença de limiar de custo-efetividade) (iii) características gerais dos modelos de decisão analíticos utilizados (perspectiva, horizonte temporal, principais desfechos em saúde, abordagem analítica, aplicação de taxa de desconto, análise de sensibilidade), além de (iv) principais conclusões e limitações do modelo.

Os dados coletados foram analisados de forma descritiva usando *Microsoft Excel* 2010. Para dados nominais, são fornecidos números e porcentagens, e mediana e intervalos para dados ordinais. Não foram calculadas medidas sumárias relacionadas à medida de custo-efetividade incremental, que não costumam ser recomendadas nas revisões sistemáticas de análises econômicas, dada as diferenças metodológicas, de população e nas intervenções previsíveis entre os estudos, que podem gerar heterogeneidade significativa dos resultados<sup>26</sup>.

As características e resultados dos estudos incluídos foram sumarizados usando tabelas, complementadas por um resumo narrativo que buscou comparar e avaliar os métodos utilizados e os principais resultados entre os estudos.

## RESULTADOS

Foram identificadas 1.171 referências nas bases bibliográficas pesquisadas. Após a eliminação de 167 registros duplicados, 1.004 resumos foram examinados e 63 artigos em texto completo foram avaliados. Destes, 12 avaliações econômicas preencheram os critérios de elegibilidade<sup>27-38</sup> e foram incluídas na revisão (Figura 1).

Houve considerável variação quanto ao país onde foram desenvolvidas as avaliações, com cinco estudos realizados no Reino Unido. Mais da metade dos

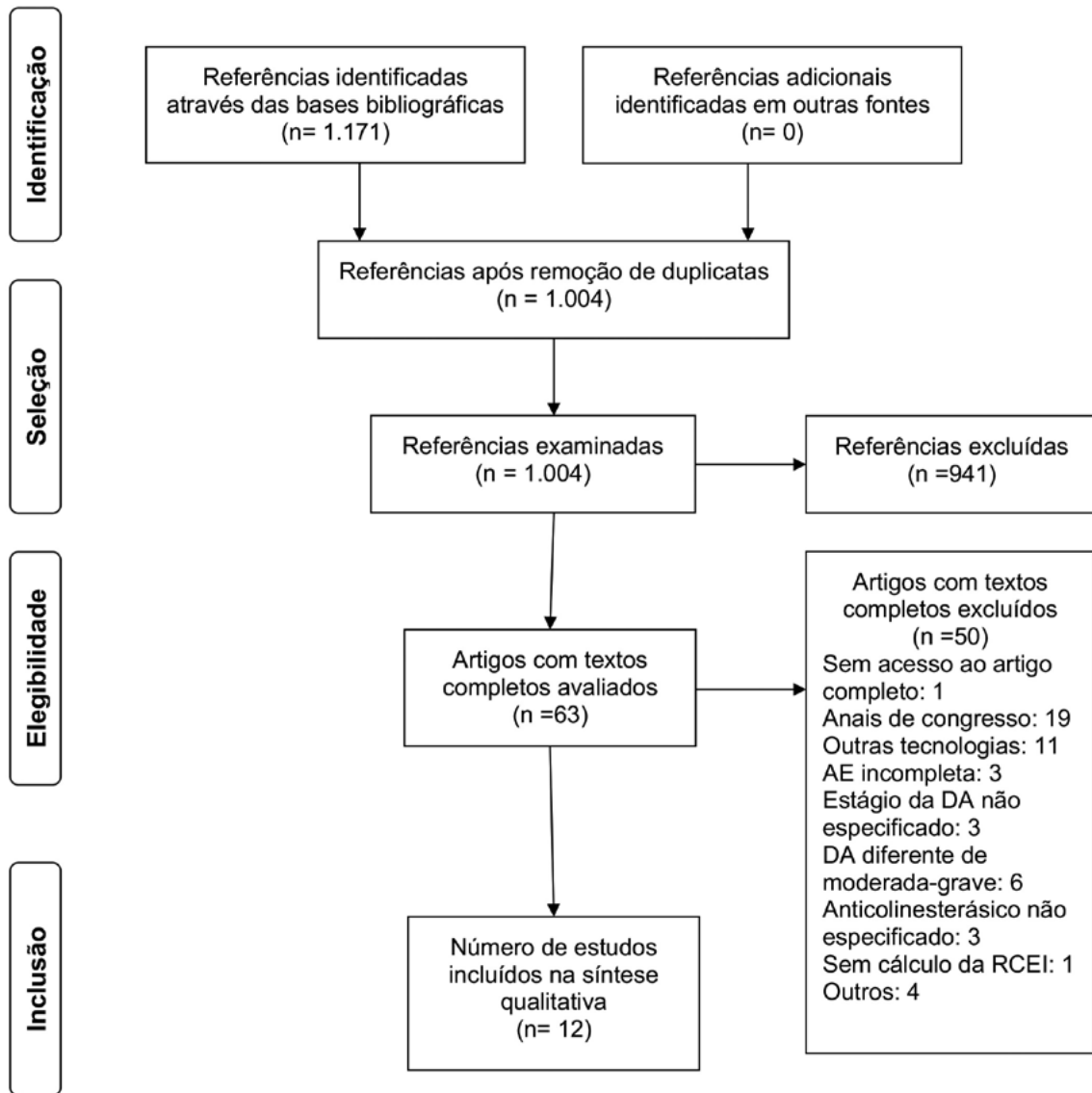
estudos foi publicada a partir de 2010. Dados da idade das populações simuladas apresentaram variações consideráveis, mas 83,3% consideravam população de estudo com 60 anos ou mais (Quadro 1).

Estudos de custo-utilidade que mensuravam os resultados em termos do custo por ano de vida ganho ajustado por qualidade de vida, foram o tipo de avaliação econômica predominante (75%), com apenas dois trabalhos<sup>35,38</sup> correspondendo a estudos de custo-efetividade, no qual os resultados foram expressos apenas em termos de custo por ano de vida ganho com independência. Onze estudos incluíram população com DA moderada-grave em sua análise. Seis trabalhos utilizaram mais de uma perspectiva de análise na avaliação dos custos e benefícios; a perspectiva da sociedade, na qual se computavam todos os custos, incluindo aqueles incididos pelos cuidadores ou decorrentes de perda de produtividade do paciente e seus familiares, foi adotada em sete estudos (58,3%) e a do sistema de saúde, em que se consideraram apenas os custos incorridos pelo financiador da assistência médica, em sete (58,3%) e a do seguro social considerada em três manuscritos.

A principal fonte de informação das medidas de eficácia dos medicamentos utilizada na alimentação dos modelos foram ensaios clínicos controlados publicados anteriormente (75%).

Conforme pode ser visto no Quadro 2, que sintetiza as principais características dos modelos empregados nas avaliações econômicas, um único estudo foi conduzido ao longo de um ensaio clínico (*piggy-back*) e não utilizou modelagem em sua construção<sup>27</sup>, enquanto nove avaliações econômicas (75%) usaram a abordagem de Markov como seu modelo analítico.

A principal medida de desfecho de custo-efetividade foi o custo por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). Desfechos intermediários, como custo por ano ou por tempo de independência e custo por ano sem institucionalização dos pacientes, foram utilizadas em três estudos<sup>33,35,38</sup> (Quadro 2).



AE: Avaliações econômicas; DA: Doença de Alzheimer; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

**Quadro 1.** Características gerais dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano País /Moeda (ano*)	Tipo de Avaliação Econômica População Alvo	Perspectiva de Análise	Intervenção examinada versus Comparador utilizado avaliação econômica / Tipo de fonte de dados da efetividade	Custos incluídos nos estudos de avaliação econômica
Knapp et al., 2016 <sup>27</sup> Reino Unido / € (2013/14)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde Sociedade	MEMAN vs PL MEMAN + DON vs DON / ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, cuidador / Indiretos‡

continua

Continuação do Quadro 1

Autor, ano País /Moeda (ano*)	Tipo de Avaliação Econômica População Alvo	Perspectiva de Análise	Intervenção examinada versus Comparador utilizado avaliação econômica / Tipo de fonte de dados da efetividade	Custos incluídos nos estudos de avaliação econômica
Hyde et al., 2013 <sup>28</sup> Reino Unido / £ (2009)	ACU DA Moderada / grave	Sistema de Saúde	MEMAN vs ausência de tratamento*** (Revisão sistemática)	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, outros profissionais de saúde
Rive et al., 2012 <sup>29</sup> Noruega / € (2009)	ACU DA Moderada / grave	Sociedade Sistema Saúde	MEMAN vs Ach** (Metanálise)	Diretos: Medicamentos, consultas, exames, hospitalização, cuidador, outros profissionais de saúde / Indiretos‡
Hartz et al., 2012 <sup>30</sup> Alemanha /€ (2011)	ACU DA Moderada	Sociedade Seguro Social	MEMAN vs DON (ECCR)	Diretos: Medicamentos, consultas, exames, hospitalização, cuidador, outros profissionais de saúde, / Indiretos: ‡
Bond et al., 2012 <sup>31</sup> Reino Unido /£ (2009)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde	MEMAN vs ausência de tratamento*** (Revisão sistemática)	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, cuidador, outros profissionais de saúde, custos com institucionalização, outras medidas de suporte
Rive et al., 2010 <sup>32</sup> Reino Unido / £ (2008/2009)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde Seguro social	MEMAN vs Ach** ECCR	Diretos: Medicamentos, hospitalização, outros profissionais de saúde
Gagnon et al., 2007 <sup>33</sup> Canadá / CAD\$ (2005)	ACU DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN vs ausência de tto*** ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, atendimentos ambulatoriais, outros profissionais de saúde, custos com institucionalização, cuidador / Indiretos‡:
Weyker et al., 2007 <sup>34</sup> Estados Unidos / US\$ (2005)	ACU DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN + DON vs DON ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, custos com institucionalização, atendimentos ambulatoriais / Indiretos‡
Antonanzas et al., 2006 <sup>35</sup> Espanha / € (2005)	ACE DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN vs ausência de tto*** ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização / Indiretos‡
Jonsson et al., 2005 <sup>36</sup> Suécia / SEK (2004)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde	MEMAN vs PL ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, profissionais de saúde.
François et al., 2004 <sup>37</sup> Finlândia / € (2001)	ACE DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN vs PL ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, cuidador, custos com institucionalização, outros profissionais de saúde / Indiretos‡
Jones et al., 2004 <sup>38</sup> Reino Unido / £ (2003)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde Seguro social	MEMAN vs PL ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, atendimentos ambulatoriais, outros profissionais de saúde, custos com institucionalização

Ach: Anticolinesterásico, ACE: custo-efetividade, ACU: custo-utilidade, DA: Doença de Alzheimer; DON: donepezil, ECCR: Ensaio Clínico Controlado Randomizado; EUA: Estados Unidos; MEMAN: memantina, PL: placebo; \*Ano em que os custos foram contabilizados, \*\* Autor não discrimina o anticolinesterásico; \*\*\* ausência de tratamento farmacológico específico; ‡ — Custos indiretos com custo de oportunidade do trabalhador informal

**Quadro 2.** Características gerais das estruturas dos modelos de decisão analíticos dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo/ Ano	Horizonte temporal	Principais Medidas de Desfechos	Abordagem Analítica: Modelo / Estados / Duração do ciclo	Taxa de Desconto (%) Custos / Benefícios
Hyde et al., 2013 <sup>28</sup>	20 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 12 meses	Sem informação
Rive et al., 2012 <sup>29</sup>	5 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 1 mês	3 / 3
Hartz et al., 2012 <sup>30</sup>	10 anos	Custo/QALY	Simulação de eventos discretos	3 / 3
Bond et al., 2012 <sup>31</sup>	20 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 12 meses	3,5 / 1,5
Rive et al., 2010 <sup>32</sup>	5 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 1 mês	3,5 / 3,5
Gagnon et al., 2007 <sup>33</sup>	2 anos	Custo/QALY Custo/ano de independência	Markov 5 estados de saúde (combinação do estágio de gravidade e independência e morto) / 6 meses	5 / 5
Weyker et al., 2007 <sup>34</sup>	6 meses / 1 ano / 1,5 anos / 2 anos / Vida toda	Custo/QALY	Simulação de eventos discretos	3 / 3
Antonanzas et al., 2006 <sup>35</sup>	2 anos	Custo/ano de independência	Markov 6 estados (combinação de estágio de gravidade e independência e morto) / 6 meses	6 / 6
Jonsson, 2005 <sup>36</sup>	5 anos	Custo/QALY	Markov 13 estados (combinação de três variáveis: gravidade, independência, situação de institucionalização, e morto) / 6 meses	3 / 3
François et al., 2004 <sup>37</sup>	5 anos	Custo/ano de independência ganho Custo/ano não sem institucionalização	Markov 13 estados (combinação de gravidade, independência, situação de institucionalização, e morto) / 6 meses	5 / 5
Jones et al., 2004 <sup>38</sup>	2 anos	Custo/QALY	Markov 13 estados (combinação de três variáveis: gravidade, independência, situação de institucionalização, e morto) / 6 meses	3,5 / 3,5

QALY: *Quality-adjusted life-year*;



Oito trabalhos (66,6%) empregaram horizonte temporal de análise igual ou superior a cinco anos, sendo dois com horizonte de 20 anos<sup>28,31</sup> e um a vida toda<sup>34</sup>.

O número de estados de Markov e a duração dos ciclos variaram entre as publicações. Quatro estudos (33,3%) consideraram apenas três estados de saúde (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto)<sup>28,29,31,32</sup>.

Os principais desenhos de estudos utilizados para investigar a progressão da DA e as probabilidades de mudança de estados de saúde foram ensaios clínicos e estudos observacionais procedentes de registros de base populacional.

As escalas usadas para avaliação clínica da DA e os domínios considerados diferiram bastante entre os estudos. A abordagem cognitiva e medidas relacionadas às atividades de vida diária, além do comportamento, foram as principais competências incluídas.

Quanto aos principais achados das avaliações econômicas incluídas, o resultado do uso da memantina foi considerado custo-efetivo e

dominante, isto é, menos custoso e com melhor efetividade que seu comparador, em nove estudos (75%), conforme pode ser observado no Quadro 3. Apenas em um trabalho<sup>28</sup>, a memantina não se mostrou custo-efetiva, quando comparada ao donepezil na população com DA moderada, definida pelo MEEM com score  $\geq 10$  e  $< 25$  (quadro 3).

Análises de sensibilidade para examinar a incerteza relativa aos parâmetros e estrutura dos modelos esteve presente em todos os estudos, sendo a análise do tipo determinística a mais utilizada (66,6%); análise de cenários esteve presente em dois estudos<sup>33,36</sup>.

A qualidade metodológica dos trabalhos incluídos revelou-se boa (Figura 2). Os itens com pior atendimento em termos da qualidade foram as justificativas para escolha da taxa de desconto adotada, detalhes sobre os métodos estatísticos e a apresentação dos resultados de forma desagregada. Todos os manuscritos apresentaram argumentações referentes às limitações de seu estudo. Além disso, 80% deles declararam conflito de interesse e financiamento em suas publicações. A maioria dos manuscritos foi financiado pela indústria (75%).

**Quadro 3.** Principais resultados das avaliações econômicas e das análises de incerteza

Autor	Principais resultados	Análise de Sensibilidade
Knapp et al., 2016 <sup>27</sup>	RCEI*/ SS: MEMAN vs PL dominante / MEMAN +DON vs DON custo-efetiva; Soc. MEMAN+DON vs DON não custo-efetiva	C. Aceitabilidade: Chance 95% MEMAN custo-efetiva vs PL com limiar de £30.000 e de 55% de MEMAN + DON vs DON custo-efetiva com mesmo limiar
Hyde et al., 2013 <sup>28</sup>	RCEI £32.100/QALY / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento específico	C. Aceitabilidade: Chance de 38% MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento com limiar de €30.000
Rive et al., 2012 <sup>29</sup>	RCEI negativo** / MEMAN dominante vs Ach***	Determinística: MEMAN dominante vs Ach*** Probabilística: Chance >98% da MEMAN ser custo-efetiva
Hartz et al., 2012 <sup>30</sup>	MEMAN não custo-efetiva e dominada pelo DON Δ custos DON: -€2.225 / ΔQALY: 0,017	Determinística: DON dominante vs MEMAN em todas as simulações Probabilística: Chance >70% do DON dominar MEMAN C. Aceitabilidade: Chance >90% do DON custo-efetivo com limiar de €10.000
Bond et al., 2012 <sup>31</sup>	RCEI*£32.100/QALY / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento específico	Determinística: MEMAN custo-efetiva; efetividade MEMAN altera RCEI C. Aceitabilidade: Chance 38% MEMAN custo-efetiva com limiar de £30.000
Rive et al., 2010 <sup>32</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs Ach*** Δ custos: -£1.711/ Δ QALY: 0,031	Determinística: MEMAN dominante vs Ach*** Probabilística: Chance >99% MEMAN ser custo-efetiva C. Aceitabilidade: Chance >98% MEMAN custo-efetiva com limiar de €20.000
Gagnon et al., 2007 <sup>33</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento Δ custos: -CAD\$1.276 / Δ QALY: 0,031 / Δ anos sem completa dependência: 0,09	Determinística: MEMAN dominante vs nenhum tratamento Probabilística: MEMAN custo-neutra em 83,3% C. Aceitabilidade: Chance 89,5% MEMAN custo-efetiva com limiar de €20.000
Weyker et al., 2007 <sup>34</sup>	RCEI*: HT de 6m: 3.475 / HT de 12m: 382 / HT de 18m: -5.102 / HT vida toda: -US\$8.880 / MEMAN + DON é custo-efetiva vs DON	Determinística: MEMAN custo-efetiva e dominante vs DON
Antonanzas et al., 2006 <sup>35</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento Δ custos: -€667 / Δ anos independência ganho: 0,202	C. Aceitabilidade: Chance >98% MEMAN custo-efetiva vs PL com limiar de €30.000
Jonsson, 2005 <sup>36</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs PL Δ custos: -SEK100.528 / Δ QALY: 0,148	Determinística: MEMAN dominante vs PL Análise de cenários extremos: MEMAN dominante
François et al., 2004 <sup>37</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs PL Δ custos: -€1.687 / Δ anos de independência: 0,34	Probabilística: Chance >93% MEMAN vs PL custo-efetiva e dominante C. Aceitabilidade: Chance >99% MEMAN custo-efetiva com limiar de €30.000
Jones et al., 2004 <sup>38</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs PL Δ custos: -£1.963 / Δ QALY: 0,04	Determinística univariada: MEMAN custo-efetiva vs PL em todos os cenários

C. Aceitabilidade: Curva de Aceitabilidade; DON: Donepezil; MEMAN: Memantina; PL: Placebo; HT: Horizonte Temporal; QALY: *Quality-adjusted life-year*; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; SS: Sistema de Saúde; Soc: Sociedade; Δ: Diferença; vs: *versus*; \*RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; RCEI negativo\*\*: uso da intervenção representa economia de recursos frente ao comparador; Ach\*\*\*: Anticolinesterásico não especificado



AE: Avaliações Econômicas; IC: Intervalos de Confiança

**Figura 2.** Avaliação de qualidade metodológica dos estudos de avaliação econômica incluídos.

## DISCUSSÃO

O aumento dos custos em saúde em situações de escassez de recursos, além da crescente prevalência da Doença de Alzheimer associada ao envelhecimento populacional, tornam imperioso examinar as relações entre custos e benefícios clínicos advindos dos medicamentos utilizados em seu tratamento, sobretudo quando as evidências

sobre a eficácia da terapia não são fortes e os benefícios são considerados insuficientes.

Revisão sistemática acerca do risco-benefício do uso de anticolinesterásicos e memantina na DA refere que seus benefícios são marginais e de curto prazo, indicando ainda que seu uso deve ser cauteloso na população idosa, onde os efeitos colaterais podem ser mais significativos, principalmente com os

anticolinesterásicos<sup>17</sup>. Alguns sistemas de saúde não incluem ou tem retirado o financiamento da memantina para o tratamento da doença moderada a grave<sup>18,19</sup>. Outros restringem esse financiamento a períodos de tempo fixos (por exemplo, um ano), durante os quais os usuários são reavaliados periodicamente, com suspensão da cobertura se existem evidências de progressão da doença corroboradas pela aplicação de certas escalas como o exame de Miniexame do Estado Mental (MEEM) e a *Clinical Dementia Rating* (CDR)<sup>39</sup>.

Considerando as razões de custo-efetividade incremental e os limiares de custo-efetividade definidos em cada país, os resultados mostraram que o uso da memantina para a DA moderada a grave foi considerado custo-efetivo na maioria dos estudos, sendo a estratégia terapêutica dominante, isto é, menos custosa e com melhores resultados em termos do desfecho em saúde, em onze deles. As análises de sensibilidade relativas à variação de grande número de parâmetros reforçam que esses resultados encontrados eram robustos, qual seja, se mantinham favoráveis à memantina.

Cabe destacar, contudo, que a totalidade dos estudos foi realizada em países desenvolvidos e que em sua maioria usavam a perspectiva da sociedade, computando custos que incluíam o tempo do cuidador, os custos incorridos pelas famílias e as perdas de produtividade associadas a doença, seja dos pacientes, seja dos familiares.

As razões de custo-efetividade incrementais resultantes das análises variaram bastante. Esta variabilidade possivelmente decorreu de aspectos relacionados ao desenho dos estudos, perspectiva adotada, pressupostos considerados, trazendo limitações relacionadas à comparabilidade entre os trabalhos.

Os resultados evidenciados são concordes com algumas revisões já produzidas sobre o tema. Em 2018, revisão sistemática publicada por Ebrahim e Oremus<sup>16</sup> sobre avaliações econômicas relacionadas ao tratamento da DA identificou 14 estudos relacionados ao uso da memantina, isolado ou combinado a anticolinesterásicos, com 93,7% dos trabalhos também apontando que a memantina era custo-efetiva.

Um único estudo incluído na presente revisão concluiu que a estratégia de uso isolado da memantina era dominada pelo donepezil para a DA moderada, isto é, o anticolinesterásico apresentava comparativamente menores custos e melhores resultados em saúde<sup>30</sup>. As análises de sensibilidade reforçaram a robustez desses resultados, que se mostrou favorável ao donepezil frente a todas as variações nos parâmetros, com a curva de aceitabilidade mostrando chance maior que 90% do anticolinesterásico ser custo-efetivo a um limiar tão baixo quanto €10.000,00 (em valores de 2011).

O estudo de Hartz et al.<sup>30</sup>, realizado na Alemanha com horizonte temporal de dez anos, utilizou simulação de eventos discretos para capturar, na perspectiva da sociedade, os custos e efeitos do tratamento no que tange às atividades de vida diária, melhorias na função cognitiva medida pelo MEEM e no inventário neuropsiquiátrico. Diferentemente das demais avaliações, a população alvo considerada possuía DA moderada, estágio clínico da doença em que a memantina apresenta controvérsias na literatura quanto à sua indicação de forma isolada<sup>40</sup>.

Os estudos incluídos examinando a memantina em associação ao donepezil também indicaram resultados de custo-efetividade divergentes entre os trabalhos, na dependência da população de referência<sup>27,34</sup>. O estudo de Knapp et al.<sup>27</sup>, uma avaliação econômica realizada em paralelo a um ensaio clínico controlado publicado em 2016, mostrou que a associação memantina-donepezil não foi custo-efetiva em relação ao uso isolado do donepezil para a doença moderada<sup>23</sup>. Já o estudo de Weyker et al.<sup>34</sup>, realizado nos Estados Unidos usando simulação de eventos discretos, evidenciou que esta associação era custo-efetiva para a DA moderada e grave, considerando horizontes temporais superiores a seis meses. Além de examinarem populações de pacientes diversas, os desenhos dos estudos também são distintos, o que pode ter contribuído para a diferença observada nos resultados.

Abordagem de Markov foi o principal tipo de modelagem empregada nas avaliações econômicas examinadas (75%). O uso das cadeias de Markov é indicado na abordagem de doenças crônicas, em que os

indivíduos transitam entre diferentes estágios da doença ao longo do tempo, refletindo sua história natural<sup>41</sup>.

O horizonte temporal simulado nos trabalhos variou entre dois anos a vida toda, com a maioria apresentando horizontes iguais ou superiores a cinco anos. Considerando que a DA apresenta uma sobrevida média de 8,3 anos em pacientes diagnosticados com 65 anos ou mais<sup>42</sup>, os horizontes escolhidos contemplam, em sua grande maioria, a expectativa de vida destes pacientes e podem capturar adequadamente os custos e benefícios mais relevantes esperados dos tratamentos utilizados.

O domínio cognitivo é um desfecho relevante no curso natural do processo de progressão da doença de Alzheimer e deve ser adotado na modelagem desta doença. No entanto, as modelagens devem adotar outros domínios para além do cognitivo, a fim de considerar a complexidade dessa enfermidade.

A literatura sugere que modelagens incluindo aspectos relativos à função, ao nível de dependência dos pacientes de um cuidador e à qualidade de vida podem traduzir mais acertadamente a progressão da DA<sup>43</sup>. Os ensaios clínicos, comumente usados nas avaliações econômicas encontradas como fonte desses dados, são geralmente insuficientes e muito curtos para avaliar tais resultados, para o qual modelos econômicos de saúde que combinam dados de ensaios com evidências do mundo real são particularmente úteis<sup>44</sup>.

A grande maioria das avaliações presentes nesta revisão utilizou, como desfecho da custo-efetividade da intervenção, os anos de vida ajustados por qualidade, de forma isolada ou combinada a outras dimensões. QALY é um conceito multidimensional, cujo uso é particularmente importante nas condições crônicas, e, sobretudo, quando os resultados da intervenção afetam menos a sobrevida e mais a domínios de relação e do viver (cognição, humor, comportamento, funcionalidade e a capacidade de viver mais tempo sem demandar cuidados especiais ou institucionalização), como observado na DA<sup>45</sup>. Entretanto, alguns estudos sugerem que o QALY pode não ser totalmente acurado para avaliar indivíduos vivendo com DA, porque frequentemente são os cuidadores, e não os pacientes, que fornecem *proxy* das medidas<sup>46</sup>.

Há relativa escassez de dados relacionados ao uso de medicamentos como memantina e donepezil e seus efeitos no retardo na institucionalização<sup>47</sup>. Além disso, as razões que conduzem à institucionalização dos pacientes com DA são multifatoriais e complexas, envolvendo características de pacientes e cuidadores, e o ambiente social e cultural. Esses tipos de desfecho não são usualmente avaliados em ensaios clínicos, produzem impactos significativos nos custos em saúde e podem subestimar medidas de custos globais, principalmente dos custos indiretos de cuidados com pacientes com DA<sup>48</sup>.

Por fim, cabe ser mencionado que a maioria das avaliações assumiu como pressuposto que os medicamentos não tinham efeito na mortalidade, suposição essa apoiada no fato de terapias sintomáticas geralmente não terem efeito sobre o processo da doença subjacente e pela falta de evidência de tal efeito a partir de ensaios clínicos de prazo relativamente curto.

Destaca-se ainda que a maioria das avaliações utilizaram ensaios clínicos controlados e randomizados como fonte de dados de efetividade dos tratamentos. Isso pode configurar uma boa validade interna na construção do modelo, porém com validade externa baixa, pois a maioria dos ensaios apresenta duração curta e não conseguem agregar efeitos de longo prazo oriundos do tratamento. Além disso, a utilização de parâmetros de um ensaio clínico conduzido em um país em avaliações executadas em outro pode representar um problema na generalização dos resultados nas modelagens, o que se acentua ainda mais quando são aplicadas medidas como utilidades para gerar QALY.

Poucos modelos econômicos utilizados nas simulações contemplavam a abrangência da história natural da DA. Há grande variabilidade nos pressupostos assumidos nesses trabalhos, nas fontes de dados de efetividade e de custos, nos cálculos das medidas de utilidade e na transparência dos modelos. Logo, recomenda-se cautela em relação às conclusões aqui apontadas.

Por fim, foi elevado o número de avaliações econômicas financiadas pela indústria farmacêutica em que os medicamentos dominam seus comparadores, o que eleva o risco de possível viés de publicação.

## CONCLUSÃO

A maioria das avaliações econômicas incluídas nesta revisão indicam que o uso da memantina isolada ou combinada com donepezil para Doença de Alzheimer moderada a grave é predominantemente custo-efetiva nos países onde os estudos foram conduzidos. Apesar da maioria das análises de incerteza confirmarem a robustez dos resultados apresentados, cuidados são necessários na transferência de achados de custo-efetividade de um país para outro, seja pela dificuldade de se extrapolar dados de custo, em virtude das diferentes estruturas e sistemas de pagamento e incentivo nacionais, seja porque considerar uma estratégia custo-efetiva

guarda estreita relação com os limiares de custo-efetividade adotados, implícita ou explicitamente, em cada país. O fato da maioria das avaliações serem financiadas pela indústria ressalta que os estudos podem conter vieses importantes e, portanto, cautela deve ser dada no processo de interpretação desses resultados.

Desta forma, análises de base local devem ser realizadas dentro do contexto brasileiro, atentando-se para as questões e limitações levantadas a partir de avaliações econômicas já realizadas, para que o custo-efetividade da memantina associada ou não ao donepezil para a Doença de Alzheimer grave seja mais adequadamente avaliada.

Editado por: Ana Carolina Lima Cavaletti

## REFERÊNCIAS

- dos Santos Picanço LC, Ozela PF, de Brito Brito MF, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, et al. Alzheimer's disease: a review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Curr Med Chem*. 2018;28:3141-59.
- Gutierrez BAO, Silva HS, Guimarães C, Campino AC. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir os custos? *Ciênc Saúde Colet*. 2014;19(11):4479-86.
- Wimo A, Ballard C, Brayne C, Gauthier S, Handels R, Jones RW, et al. Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. *J Intern Med*. 2014;275(3):304-16.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.
- Alves JED. Transição demográfica, transição da estrutura etária e envelhecimento. *Rev Portal Divulg*. 2014;40:1-8. Disponível em: [www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista](http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista)
- Burla C, Camarano AA, Kanso S, Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciênc Saúde Colet*. 2013;18(10):2949-56.
- Brasil. Portaria conjunta nº 13 de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 08 de dezembro de 2017. Seção 1. Pág. 201.
- Puangthong U, HsiungGing-YueK R. Critical appraisal of the long-term impact of memantine in treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:553-61.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135-46.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine to moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;348(14):1333-41.
- Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E; Memantine MEM-MD-01 Stud Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(2):136-43.
- Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):401-25.
- Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e 0183586 [14p].
- Tsoi KK, Chan JY, Leung NW, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: a Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):1-8.

15. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1909-28.
16. Ebrahim AS, Oremus M. A pharmacoeconomic evaluation of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(11):1245-59.
17. Buckley JS, Salpeter SR. A Risk-Benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. *Drugs Aging*. 2015;32(6):453-67.
18. Prescrire Rédaction. Médicaments de la maladie d'Alzheimer: enfin non remboursables en France. *Rev Prescrire* [Internet]. 2018 [acesso em 08 ago. 2019];38(416):1-2. Disponível em: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/55116/0/NewsDetails.aspx>
19. France. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée [Internet]. Saint Denis: HAS; 2018 [acesso em 08 ago. 2019]. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours\\_de\\_soins\\_alzheimer.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf)
20. National Institute for Health Care and Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance [TA217] [Internet]. London: NICE; 2018. [acesso em 08 ago. 2019]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/TA217>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 843, de 31 de outubro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 04 nov. 2002.
22. Costa RDF, Osório-de-Castro CGS, Silva RM, Maia AA, Ramos MCB, Caetano R. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. *Ciênc Saúde Colet*. 2015;20(12):3827-38.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a incorporação de tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
24. Galvão TF, Panzani TSA. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: a recomendação PRISMA\*. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):335-42.
25. Drummond M. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ*. 1996;313:275-83.
26. Luhn M, Prediger B, Neugebauer EAM, Mathes T. Systematic reviews of economic evaluations in health technology assessment: a review of characteristics and applied methods. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(6):537-46.
27. Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C, et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;32(12):1205-16.
28. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age Ageing*. 2013;42(1):14-20.
29. Rive B, Aarsland D, Grishchenko M, Cochran J, Lamure M, Toumi M. Cost-effectiveness of memantine in moderate and severe Alzheimer's disease in Norway. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(6):573-82.
30. Hartz S, Getsios D, Tao S, Blume S, Maclaine G. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC Neurol*. 2012;1-12.
31. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16(21):1-47.
32. Rive B, Grishchenko M, Guilhaume-Goulant C, Katona C, Livingston G, Lamure M, et al. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease in the UK. *J Med Econ*. 2010;13(2):371-80.
33. Gagnon M, Rive B, Hux M, Guilhaume C. Cost-effectiveness of memantine compared with standard care in moderate-to-severe Alzheimer Disease in Canada. *Can J Psychiatry*. 2007;52(8):519-26.
34. Weyker D, Taneja C, Edelsberg J, Haim Erder M, Schmitt FA, Setyawan J, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(5):1187-97.
35. Antonanzas F, Rive B, Badenas JM, Gomez-Lus S, Guilhaume C. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7(2):137-44.

36. Jonsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(2):77-86.
37. François C, Sintonen H, Sulkava R, Rive B. Cost effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's Disease: a Markov Model in Finland. *Clin Drug Investig.* 2004;24(7):373-84.
38. Jones RW, McCrone P, Guillaume C. Cost Effectiveness of Memantine in Alzheimer's Disease: an analysis based on a probabilistic Markov Model from a UK Perspective. *Drugs Aging.* 2004;21(9):607-20.
39. Green C, Zhang S. Predicting the progression of Alzheimer's disease dementia: a multidomain health policy model. *Alzheimers Dement.* 2016;12(7):776-85.
40. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2015;36(9):1633-41.
41. Soárez PC, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciênc Saúde Colet.* 2014;19(10):4209-22.
42. Teixeira JB, de Souza Júnior PRB, Higa J, Theme Filha MM. Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cad Saúde Pública.* 2015;31(4):1-12.
43. Green C, Zhang S. Predicting the progression of Alzheimer's disease dementia: a multidomain health policy model. *Alzheimers Dement.* 2016;12(7):776-85.
44. Wimo A. Long-term effects of Alzheimer's disease treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1145-6.
45. Ratcliffe J, Hutchinson C, Milte R, Nguyen KH, Welch A, Caporale T, et al. How do people with dementia and family carers value dementia-specific quality of life states?: An explorative "Think Aloud" study. *Australas J Ageing.* 2019;38(Suppl 2):75-82.
46. Nickel F, Barth J, Kolominsky-Rabas PL. Health economic evaluations of non-pharmacological interventions for persons with dementia and their informal caregivers: a systematic review. *BMC Geriatrics.* 2018;18(69):2-18.
47. Howard R, McShane R, Lindsay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1171-81.
48. Jones RW, Romeo R, Trigg R, Knapp M, Sato A, King D, et al. Dependence in Alzheimer's disease and service use costs, quality of life, and caregiver burden: the DADE study. *Alzheimers Dement.* 2015;11(3):280-90.