

Avaliação da Relevância Clínica do Fortasyn Connect em Termos de “Economia de Tempo”

S.P. Dickson¹, A. Solomon²⁻⁵, M. Kivipelto²⁻⁶, T. Hartmann^{7,8}, A.M.J. van Hees⁹, A. Brownlee¹, B. Haaland¹, C.H. Mallinckrodt¹, S.B. Hendrix¹

1. Pentara Corporation, Millcreek, UT, EUA. 2. Departamento de Neurologia, Instituto de Medicina Clínica, Universidade da Finlândia Oriental, Kuopio, Finlândia. 3. Departamento de Geriatria Clínica, Departamento de Neurobiologia, Ciências do Cuidado e Sociedade, Instituto Karolinska, Huddinge, Suécia. 4. Tema Inflamação e Envelhecimento, Hospital Universitário Karolinska, Huddinge, Suécia. 5. Unidade de Pesquisa em Epidemiologia do Envelhecimento (AGE), Escola de Saúde Pública, Imperial College London, Londres, Reino Unido. 6. Instituto de Saúde Pública e Nutrição Clínica, Universidade da Finlândia Oriental, Kuopio, Finlândia. 7. Deutsches Institut für Demenz Prävention (DIDP), Faculdade de Medicina, Universidade de Saarland, Homburg, Alemanha. 8. Departamento de Neurologia Experimental, Universidade de Saarland, Homburg, Alemanha. 9. Danone Nutricia Research, Utrecht, Holanda.

Autor correspondente: Samuel Dickson, 2261 East 3300 South, Millcreek, UT 84109, Tel.: 240-397-5211, E-mail: sdickson@pentara.com

Resumo

A avaliação da relevância em estudos clínicos randomizados (ECRs) na doença de Alzheimer (DA) é desafiadora, especialmente na doença inicial. A conversão de desfechos clínicos em tempo de progressão da doença permite a avaliação dos efeitos do tratamento usando uma métrica compreensível e significativa: o tempo. A conversão de desfechos clínicos em tempo de progressão da doença permite a avaliação dos efeitos do tratamento usando uma métrica compreensível e significativa: o tempo.

Demonstramos avaliações de economia de tempo usando metateses de componentes de tempo (TCTs) no ECR multinutriente LipiDiDiet. Os padrões alimentares são importantes para a prevenção da demência, provavelmente em razão dos efeitos cumulativos individuais dos nutrientes. O estudo LipiDiDiet usou uma formulação multinutriente (Fortasyn Connect) em pacientes com DA prodrômica, beneficiando a cognição (BTN composta de cinco itens, efeito 0,089), cognição e função (CDC-SC, -0,605) e desacelerando a atrofia hipocampal (0,122 cm³). A relevância das diferenças entre os pontos não está clara. No entanto, um TCT combinado mostrou economia de 9 meses no tempo da doença em 24 meses (redução de 38% no tempo da doença): 9,0, 10,5 e 7,2 meses para a BTN, CDC-SC e volume hipocampal, ressaltando o valor dos TCTs em ECRs de DA e a necessidade de validação contínua dessa abordagem.

Palavras-chave: economia de tempo, doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve, Fortasyn Connect, Souvenaid, relevância clínica, suplementos nutricionais.

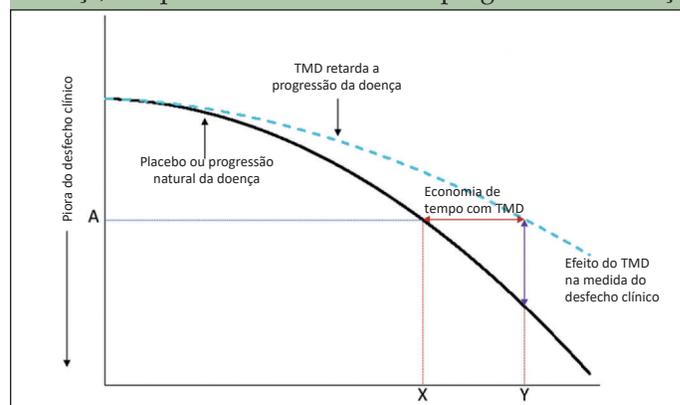
Introdução

A avaliação da relevância clínica dos desfechos em estudos clínicos randomizados (ECRs) direcionados à doença de Alzheimer (DA) representa um desafio significativo (1-4). Recentemente, concluiu-se que os tratamentos projetados para retardar a progressão da doença podem exigir uma reavaliação dos desfechos terapêuticos previstos, além de uma análise mais completa da dimensão temporal (3,5). No entanto, essa proposição foi baseada apenas em conceitos hipotéticos e em conjuntos de dados sintéticos. Para abordar essa questão, o presente estudo emprega metateses de componentes de tempo (TCTs) para analisar dados reais de estudos clínicos como um exemplo da implementação dessa estratégia retirado do mundo real.

Recebido em 31 de outubro de 2023.
Aceito para publicação em 19 de janeiro de 2024.

As intervenções e terapias modificadoras da doença (TMD) para DA devem mudar a trajetória da sua progressão ao retardar a taxa de declínio clínico, mas isso representa desafios analíticos. Pode ser ideal iniciar o tratamento no início do *continuum* da doença para otimizar o benefício clínico, mas a progressão da doença nos estágios iniciais é lenta na maioria dos pacientes. Assim, os tamanhos do efeito serão pequenos, mesmo para terapias altamente eficazes. Isso é atenuado pelo uso de um grande tamanho de amostra e/ou tratamento de longo prazo e longos períodos de acompanhamento em estudos clínicos. No entanto, expor muitos pacientes a longos períodos de controle de placebo é problemático, além do alto custo de tais estudos, especialmente para estudos de fase inicial.

Figura 1. Uma ilustração de um efeito modificador da doença, em que o tratamento atrasa a progressão da doença



Nota de rodapé: no ponto de tempo Y, a mudança no desfecho clínico ao longo do tempo é menor com tratamento ativo do que com placebo (ou progressão natural da doença). Neste ponto de tempo, o declínio no desfecho clínico com tratamento ativo (A) foi alcançado no ponto de tempo X com placebo. A diferença entre X e Y é o tempo ganho com tratamento ativo. Como exemplo, uma redução de 25% na progressão em uma medida de desfecho com um TMD é equivalente a atrasar o progresso da doença em 3 meses ao longo de 12 meses de tratamento. Adaptado de Dickson et al. 2023, *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* – <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Os efeitos do tratamento no ambiente de estudo clínico são avaliados por meio de uma escala clínica validada para determinar a diferença entre os grupos de intervenção e controle na alteração de ponto médio da linha de base até o *endpoint*. Graficamente, esta é a avaliação da diferença ver-

tical entre os grupos de tratamento (Fig. 1, linha roxa). Seja como uma porcentagem geral de desaceleração no declínio clínico com a intervenção ou como a diferença absoluta de pontos entre intervenção e controle, nem sempre é fácil interpretar essa separação vertical como um efeito clínico de um tratamento. Além disso, essa avaliação cria desafios na comparação de achados entre estudos que empregaram diferentes medidas de desfechos.

Foi proposto que traduzir a diferença média de mudança de ponto em um componente de tempo pode ter benefícios na compreensão da relevância clínica de um efeito de intervenção (3,5). Essa mudança muda o foco da diferença absoluta em uma escala de desfechos clínicos para a diferença entre intervenção e controle no tempo para atingir um grau especificado de piora, ou seja, economia de tempo com o tratamento. Em outras palavras, a economia de tempo é a diferença horizontal entre os grupos de tratamento (Fig. 1, linha vermelha). Essa abordagem intuitivamente entendida de “economia de tempo” pode fornecer uma medida capaz de ser interpretada de forma mais fácil e consistente, uma vez que avalia diretamente o atraso de tempo no declínio do paciente em cognição, habilidades funcionais ou avaliação global. Isso é essencial porque essa “economia de tempo”, devido ao tratamento ativo, permite que os pacientes permaneçam independentes por mais tempo e participem mais plenamente da vida diária.

Ou seja, a economia de tempo é o que realmente importa para pacientes, famílias, cuidadores e médicos.

A avaliação de economia de tempo também fornece o tempo como uma escala de medição comum em diferentes *endpoints*. Diferentes desfechos medem diferentes aspectos da patologia da doença, mas quando convertidos em economia de tempo, a escala de medição comum facilita a comparação de achados entre desfechos, tanto dentro quanto entre os estudos.

Fortasyn Connect é uma formulação multinutriente contendo ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, monofosfato de uridina, colina, vitaminas B (B12, B6, ácido fólico), vitamina C, vitamina E, fosfolipídios e selênio. Investigações pré-clínicas mostraram que esta formulação específica é neuroprotetora e reduziu patologias cerebrais relacionadas à DA (6-13). Estudos clínicos sugeriram que os benefícios clínicos do Fortasyn Connect são predominantemente observados quando o tratamento é iniciado no início do *continuum* da doença, ou seja, DA prodrômica (14). O LipiDiDiet ECR relatou diferenças significativas em memória, desempenho cognitivo e funcional, além de atrofia hipocampal, no grupo ativo em comparação ao grupo placebo, em pacientes com DA prodrômica, conforme os critérios do IWG1 (15,16).

Este estudo busca implementar o TCT para avaliar como desfechos cognitivos, funcionais, globais e estruturais podem se traduzir em economia de tempo. Com o tratamento prolongado, diferenças significativas entre os grupos ativo e controle e biomarcadores validados para a população com DA prodrômica, o LipiDiDiet ECR oferece um conjunto de dados adequado para os objetivos do estudo.

Métodos

Metodologia TCT

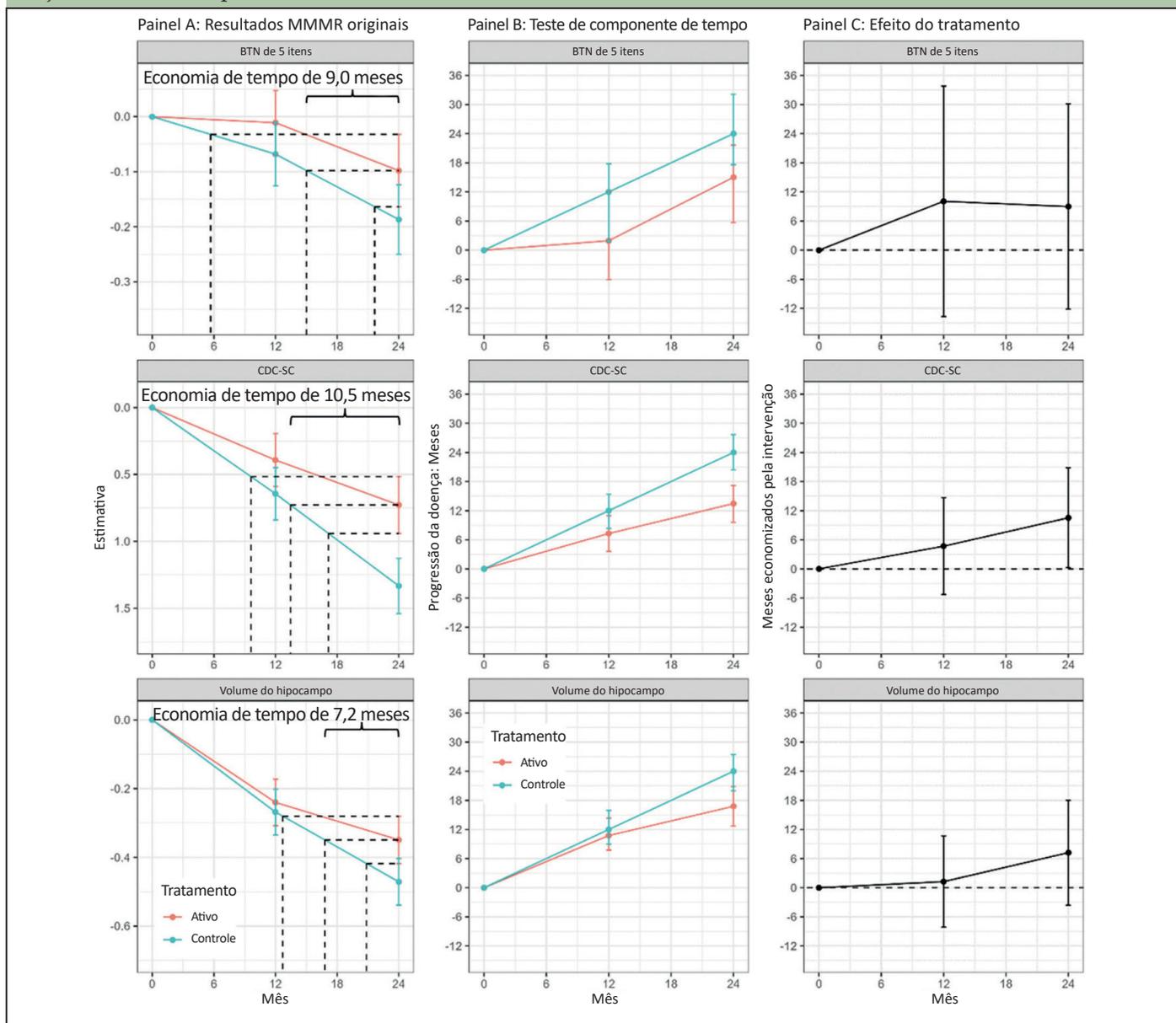
Os testes de componentes de tempo (TCT) são aplicáveis para avaliar o efeito do tratamento apenas quando o grupo de controle exibe declínio e quando se espera que o tratamento modifique a doença. O TCT usado aqui depende das estimativas médias dos mínimos quadrados de uma análise primária, como um modelo misto para medidas repetidas (MMMR) ao longo do tempo, em vez de dados individuais dos participantes (17-20). A mudança média para cada desfecho no final do estudo é alinhada horizontalmente com a mudança média no grupo placebo em um ponto de tempo anterior, interpolando entre as visitas, se necessário. A distância entre os pontos em que as mudanças médias correspondem, a distância horizontal, é a economia de tempo estimada. A mesma abordagem de mapeamento horizontal é usada para converter a média mais um erro padrão e a média menos um erro padrão para a escala de tempo. O erro padrão das estimativas de tempo é aproximado como metade da diferença entre esses tempos superior e inferior. Para métodos detalhados e propriedades estatísticas do TCT e construções de erro padrão associadas, consulte Dickson *et al.* (21).

A abordagem do TCT pode ser aplicada a diversas medidas de desfechos, combinando resultados em uma escala temporal dentro de uma estrutura estatística global que considera a correlação entre os desfechos, resultando em um único teste estatístico, chamado gTCT. Aqui, adotamos uma abordagem otimizada para a construção do gTCT, que visa a uma combinação de variância mínima incorporando diferenças na incerteza e inter-relações entre *endpoints* com base na programação quadrática (22). Minimizamos $\omega'\Sigma\omega$ sujeito aos pesos w sendo não negativos e somando 1, onde Σ é uma estimativa da matriz de variância-covariância dos efeitos do tratamento entre os *endpoints*. Esta abordagem otimizada oferece ganhos de eficiência notáveis, especialmente quando a variabilidade da amostragem difere entre os *endpoints*. Métodos detalhados e propriedades estatísticas de construções gTCT, incluindo erros padrão, também podem ser encontrados em Dickson *et al.* (21).

LipiDiDiet

O LipiDiDiet foi um estudo randomizado, controlado, duplo-cego, de grupos paralelos e multicêntrico, desenvolvido para avaliar a segurança e a eficácia do Fortasyn Connect (Souvenaid), um suplemento nutricional diário, em indivíduos com DA prodrômica, de acordo com os critérios do IWG1 (15,16). O desfecho primário do estudo foi um escore z da Bateria de Testes Neuropsicológicos (BTN) composta de 5 itens, que é uma medida cognitiva. Os desfechos secundários incluíram a Classificação de Demência Clínica – Soma de Caixas (CDC-SC) (uma avaliação global da cognição e função) e um desfecho de atrofia estrutural do volume hipocampal total da ressonância magnética (RM).

Figura 2. Resultados de modelos mistos, testes de componentes de tempo e economia de tempo com intervenção no conjunto de dados LipiDiDiet de 2 anos



Nota de rodapé: Painel A: Médias dos mínimos quadrados (+/- EP) ao longo do tempo para a BTN de 5 itens, volume do hipocampo em ressonância magnética e CDC-SC, com base na análise de sensibilidade MMR pré-especificada no conjunto de dados LipiDiDiet de 2 anos. Painel B: Meses (média +/- EP) de progressão da doença em relação à progressão da doença do grupo controle ao longo do tempo. Painel C: Meses (média e intervalo de confiança de 95%) economizados pela intervenção em comparação ao grupo controle ao longo do tempo com base nas análises TCT no Painel B. Abreviações: EP: erro padrão; BTN: bateria de testes neuropsicológicos; CDC-SC: classificação de demência clínica – soma de caixas; RM: ressonância magnética; MMR: modelo misto para medidas repetidas.

O ponto de tempo primário para o estudo foi de 24 meses. Na análise de sensibilidade de MMR pré-especificada do estudo LipiDiDiet, que não assume linearidade do efeito do tratamento, a diferença média entre o Fortasyn Connect e placebo na mudança da linha de base até o *endpoint* (24 meses) na BTN composta de 5 itens foi de 0,089 (intervalo de confiança (IC) de 95% -0,090, 0,268; Fig. 2, canto superior esquerdo). Um desfecho secundário importante do LipiDiDiet foi o CDC-SC, que teve uma diferença de -0,605 na mudança da linha de base em 24 meses (IC de 95% -1,184, -0,026; Fig. 2, meio esquerdo). O volume do hipocampo da ressonância magnética teve uma diferença de pontos de

0,122 em 24 meses (IC de 95% -0,067, 0,311; Fig. 2, canto inferior esquerdo).

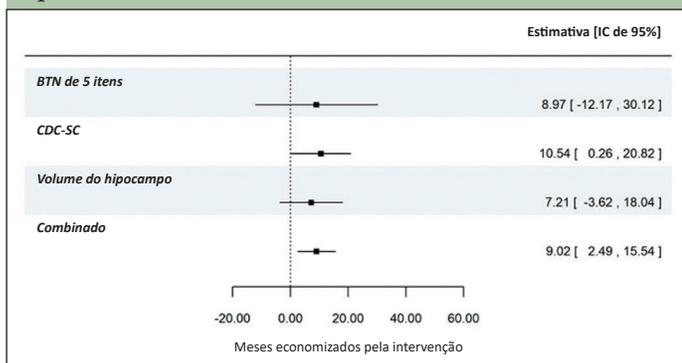
Usando o conjunto de dados LipiDiDiet, o TCT foi aplicado a esses 3 desfechos – a BTN de 5 itens, o CDC-SC e o volume do hipocampo – individualmente, e também com todos os três desfechos combinados em um gTCT otimizado.

Resultados

A Figura 2, painel A, mostra as médias dos mínimos quadrados (+/- erro padrão) por tratamento ao longo do tempo para a BTN de 5 itens, o CDC-SC e o volume do hipocampo na ressonância magnética, com base em análises MMR pré-especificadas. Aos 24 meses, a progressão da doença foi

atrasada em 9,0 meses (IC de 95% -12,2, 30,1 meses), 10,5 meses (IC de 95% 0,3, 20,8 meses) e 7,2 meses (IC de 95% -3,6, 18,0 meses) conforme medido pela BTN de 5 itens, CDC-SC e volume do hipocampo, respectivamente. A Figura 2, painel B, mostra as traduções do componente de tempo em relação à progressão do placebo e o painel C mostra a economia de tempo com o tratamento com Fortasyn Connect em relação ao placebo em vários pontos de tempo durante o estudo. Com base nos resultados das análises de MMR dos três *endpoints* combinados em um gTCT, a progressão da doença foi atrasada em 9,0 meses (IC de 95% 2,5, 15,5 meses) com 24 meses de tratamento (Figura Suplementar 1). Os achados da linha de base até o *endpoint* (24 meses) para todos os 3 desfechos individualmente e o teste estatístico global que os combinam estão resumidos na Figura 3.

Figura 3. Evidências combinadas do gTCT, além de achados resumidos dos testes de componentes de tempo meta (TCTs) aplicados à BTN de 5 itens, CDC-SC e volume do hipocampo; dados do conjunto de dados do LipiDiDiet de 2 anos



Com base no ponto de dados de 24 meses no conjunto de dados LipiDiDiet de 2 anos. Abreviações: EP: erro padrão; BTN: bateria de testes neuropsicológicos; CDC-SC: classificação de demência clínica – soma de caixas; RM: ressonância magnética; MMR: modelo misto para medidas repetidas.

Discussão

Avaliar a relevância clínica das intervenções precoces na DA é uma questão complexa e multifacetada, que deve ser analisada considerando as especificidades de cada estudo. Em resumo, não há uma medida universalmente aceitável para expressar a magnitude do efeito do tratamento em qualquer desfecho para avaliar se é significativo ou não. Uma métrica que seja de fácil compreensão para diferentes partes interessadas é essencial para determinar se o efeito de um tratamento é significativo para uma audiência específica e aplicável em diversos cenários.

Estudos em DA tradicionalmente se concentram na diferença entre tratamentos na mudança média da linha de base até o *endpoint* em uma escala validada. Entretanto, expressar resultados por meio dessa medida resumida pode levar a interpretações errôneas, uma vez que é difícil contextualizar uma diferença média quando as alterações médias no braço de controle são pequenas. As diferenças de pontos médios são mais facilmente interpretadas quando resumidas em porcentagem de abrandamento, quando esta é uma medida relativa da distância vertical entre tratamentos. Para o LipiDiDiet,

os benefícios observados equivaleram a 0,089 com Fortasyn Connect para o desfecho primário da BTN de 5 itens, -0,605 para o desfecho da CDC-SC e 0,122 cm³ para a atrofia do volume hipocampal na ressonância magnética. Por outro lado, usar a economia de tempo como medida de resumo, como nos TCTs, fornece uma avaliação prática e absoluta da distância horizontal entre tratamentos, tornando o efeito mais claro sem depender de informações adicionais sobre a escala.

Expressar os achados do estudo como uma porcentagem de desaceleração pode resolver alguns dos mal-entendidos em torno da diferença na mudança de ponto absoluta entre grupos de tratamento (ou seja, mudança de ponto com tratamento ativo como uma porcentagem daquela vista com placebo) (4), mas a falta de interpretação clara e intuitiva para a “desaceleração” da progressão da doença ainda abre espaço para confusão. Se o declínio no grupo placebo ao longo do tempo for linear, a porcentagem de desaceleração dos pontos na escala clínica será equivalente à economia de tempo. Contudo, em casos de não linearidade, o cálculo direto da economia de tempo é essencial para interpretar adequadamente os resultados.

Converter para a métrica bem compreendida de tempo e expressar o efeito do tratamento como economia de tempo pode facilitar ainda mais a compreensão mais ampla dos achados do estudo clínico. Essa métrica de tempo está diretamente relacionada ao que os pacientes e seus cuidadores desejam saber: quanto tempo o tratamento preservará o estado funcional atual do paciente e atrasará a progressão para um estágio mais avançado da doença, que reduz a independência e aumenta a carga para o cuidador? O TCT também permite comparações entre estudos que usaram diferentes medidas de desfechos, desde que outras diferenças do estudo, como população de pacientes e duração do tratamento, sejam levadas em conta. É importante observar que os sintomas da doença de Alzheimer são diversos, e a progressão de alguns desses sintomas não está piorando uniformemente. Por exemplo, segmentos específicos de progressão podem estar associados à depressão ou agitação transitórias.

Isso sugere que o valor das terapias de desaceleração da progressão pode ser maior nos estágios iniciais da doença. Neste estudo, empregamos o LipiDiDiet ECR sobre os efeitos da combinação multinutriente Fortasyn Connect e o atualizamos com metateses TCT para investigar a relevância dos benefícios clínicos. Nossos achados demonstram que a métrica de “economia de tempo” oferece *insights* valiosos sobre esse assunto complexo. Os resultados indicam que confiar apenas em valores absolutos ou relativos que medem a distância vertical entre os tratamentos, como uma desaceleração de 45% da doença na escala CDC-SC ou uma redução de 0,122 pontos na atrofia hipocampal em relação ao placebo, é menos informativo do que medir a distância horizontal em “economia de tempo”, como 10,5 meses economizados em 24 meses para CDC-SC — correspondendo a uma desaceleração de 44% do tempo da doença — ou 9,0 meses economizados em 24 meses para desempenho cognitivo como na BTN de 5 itens — correspondendo a uma desaceleração de 38% do tempo da doença. A “economia de tempo” parece mais acessível e significativa para decisões individuais de cuidados com o paciente.

O TCT é derivado de mudanças médias em escalas clínicas e, como tal, as suposições inerentes à análise de mudança média e os atributos da escala clínica também se aplicam ao TCT. O TCT não é um novo desfecho, mas, sim, uma nova abordagem para expressar desfechos existentes de forma significativa. Como tal, desfechos que são altamente variáveis na escala real também serão altamente variáveis na escala de tempo. O TCT não pode inventar um maior nível de certeza ou uma maior magnitude do efeito do tratamento por meio de algum truque analítico ou suposição. Por exemplo, se o campo considerar a análise MMR do CDC-SC como válida para um cenário específico, um TCT derivado dessa análise também será considerado apropriado. Embora estudos de simulação sugiram que os TCTs têm erro tipo I bem controlado e poder comparável à escala original (21), não se espera que as inferências na escala original e na escala de tempo concordem exatamente. A decisão sobre qual análise servirá como primária para interpretação da relevância estatística deve ser feita com antecedência. A validação prospectiva das abordagens TCT propostas será essencial.

Uma área de foco particular em estudos de DA é a forma (forma funcional) das mudanças médias ao longo do tempo. Uma análise que não presume tendências lineares ao longo do tempo é frequentemente preferida porque a suposição de linearidade pode ser difícil de justificar *a priori* (23). Portanto, na análise atual para LipiDiDiet, a análise de sensibilidade pré-especificada na qual nenhuma suposição sobre linearidade é feita foi usada aqui como base para derivar o TCT. Esta análise sugeriu que as mudanças médias não seguiram uma tendência linear ao longo do tempo.

Outra consideração na interpretação dos resultados é que a magnitude do efeito do tratamento pode variar entre os desfechos. Se os resultados da mudança média diferirem entre os desfechos, os resultados do TCT também diferirão entre os desfechos. Pode ser útil aplicar uma estrutura de teste estatístico global na qual os resultados são combinados entre os desfechos. É especialmente simples aplicar testes globais aos TCTs porque os vários desfechos já estão na mesma escala – tempo.

No estudo atual, aplicamos o meta TCT à BTN de 5 itens, ao CDC-SC e ao volume do hipocampo. Embora os desfechos individuais forneçam informações valiosas sobre o efeito do tratamento, a combinação de TCTs entre os desfechos criou um resumo mais robusto e preciso da economia de tempo. Isso é ilustrado na Figura Suplementar 1, que mostra menor variabilidade e maior precisão (intervalo de confiança mais estreito) no gTCT combinado entre os três desfechos, indicando uma economia de tempo de 9 meses (IC de 95%: 2,5 a 15,5 meses) em relação ao placebo após 24 meses de tratamento.

Aqui, adotamos uma meta TCT simples e transparente, baseada em projeções horizontais na trajetória média estimada do placebo. O uso da métrica de "economia de tempo" para medir a progressão da doença em comparação a um controle tem ganhado apoio entre reguladores, como mostrado nas atas do comitê consultivo Leqembi (24), de-

vido à clareza e relevância prática dessa abordagem. Outros começaram a explorar esse conceito e suas vantagens. Por exemplo, Raket (2022) (5) estimou recentemente os efeitos do tratamento como desaceleração da progressão (ou seja, métrica de tempo) usando modelos de progressão para medidas repetidas (PMRM). Espera-se que esses métodos alternativos forneçam resultados semelhantes aos meta TCTs de projeção horizontal apresentados. Além disso, a construção de TCTs com base em dados individuais de participantes é uma área de pesquisa ativa.

Concluindo, apresentar o efeito do tratamento como uma métrica de tempo, como meses economizados, torna a informação mais compreensível e clinicamente aplicável. Determinar a relevância clínica de um efeito de tratamento com base em uma métrica de tempo, em vez de diferença absoluta ou percentual em uma escala, proporciona maior clareza para clínicos, pacientes, cuidadores e pagadores. Além disso, a conversão para um componente de tempo facilita a comparação de achados entre estudos, sujeito a outras diferenças de estudo.

Financiamento: a pesquisa que resultou nesses achados foi financiada principalmente pela Comissão Europeia, no âmbito do 7º programa-quadro da União Europeia (contrato de concessão número 211696). Financiamento adicional foi fornecido pelos Programas Conjuntos da UE – Pesquisa de Doenças Neurodegenerativas (bolsas EU-FINGERS e Multi-MeMo; BMBF 01ED1509 e BMBF 03ED2306); e Conselho Europeu de Pesquisa (804371). Esses financiadores não tiveram qualquer papel no projeto e na condução do estudo; na coleta, análise e interpretação de dados; na preparação, revisão ou aprovação do manuscrito. O consórcio LipiDiDiet recebeu financiamento da Danone Nutricia Research para o período de intervenção de 25 a 96 meses e o consórcio distribuiu o financiamento aos seus membros para conduzir o teste e a análise.

Conflitos de interesse: S. Dickson, A. Brownlee, B. Haaland, C. Mallinckrodt e S. Hendrix são funcionários da Pentara Corporation, uma empresa que presta consultoria para a Danone Nutricia Research. A.M.J. van Hees é funcionário da Danone Nutricia Research. O financiamento foi parcialmente fornecido pela Danone Nutricia Research. T. Hartmann é o coordenador do LipiDiDiet.

Padrões éticos: o estudo foi aprovado pelos comitês de ética de todos os locais e feito de acordo com a Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas da International Conference on Harmonization.

Acesso aberto: este artigo é distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite o uso, duplicação, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que sejam dados os devidos créditos ao(s) autor(es) original(ais) e à fonte, seja incluído um link para a licença Creative Commons e quaisquer alterações sejam indicadas.

Referências

- Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023; 10:9-18. 10.14283/jpad.2022.102.
- Cummings J. Editorial: Change on Clinical Trial Outcome Assessments: The Search for Meaningfulness. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023; 10:5-6. 10.14283/jpad.2022.103.
- Petersen RC, Aisen PS, Andrews JS, Atri A, Matthews BR, Rentz DM et al. Expectations and clinical meaningfulness of randomized controlled trials. *Alzheimers Dement.* 2023; 19:2730-2736. 10.1002/alz.12959.
- Wessels AM, Dennehy EB, Dowsett SA, Dickson SP, Hendrix SB. Meaningful Clinical Changes in Alzheimer Disease Measured With the iADRS and Illustrated Using the Donanemab TRAILBLAZER-ALZ Study Findings. *Neurol Clin Pract.* 2023 ;13:e200127. 10.1212/CPJ.000000000200127.
- Raket LL. Progression models for repeated measures: Estimating novel treatment effects in progressive diseases. *Stat Med.* 2022;41:5537-5557. 10.1002/sim.9581.
- de Wilde MC, Hogyes E, Kiliaan AJ, Farkas T, Luiten PG, Farkas E. Dietary fatty acids alter blood pressure, behavior and brain membrane composition of hypertensive rats. *Brain Res.* 2003;988:9-19. 10.1016/s0006-8993(03)03320-1.

7. De Bruin NM, Kiliaan AJ, De Wilde MC, Broersen LM. Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2003;80:63-79.
8. de Wilde MC, Penke B, van der Beek EM, Kuipers AA, Kamphuis PJ, Broersen LM. Neuroprotective effects of a specific multi-nutrient intervention against Abeta42-induced toxicity in rats. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2011;27:327-339. 10.3233/JAD-2011-110635.
9. Broersen LM, Kuipers AA, Balvers M, van Wijk N, Savelkoul PJ, de Wilde MC et al. A specific multi-nutrient diet reduces Alzheimer-like pathology in young adult AbetaPPswe/PS1dE9 mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2013;33:177-190. 10.3233/JAD-2012-112039.
10. Jansen D, Zerbi V, Arnoldussen IA, Wiesmann M, Rijpmma A, Fang XT et al. Effects of specific multi-nutrient enriched diets on cerebral metabolism, cognition and neuropathology in AbetaPPswe-PS1dE9 mice. *PLoS One.* 2013;8:e75393. 10.1371/journal.pone.0075393.
11. Zerbi V, Jansen D, Wiesmann M, Fang X, Broersen LM, Veltien A et al. Multinutrient diets improve cerebral perfusion and neuroprotection in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2014;35:600-613. 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.038.
12. Koivisto H, Grimm MO, Rothhaar TL, Berkecz R, Lutjohann DD, Giniatullina R et al. Special lipid-based diets alleviate cognitive deficits in the APPswe/PS1dE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease independent of brain amyloid deposition. *The Journal of nutritional biochemistry.* 2014;25:157-169. 10.1016/j.jnutbio.2013.09.015.
13. Grimm MOW, Michaelson DM, Hartmann T. Omega-3 fatty acids, lipids, and apoE lipidation in Alzheimer's disease: a rationale for multi-nutrient dementia prevention. *J Lipid Res.* 2017;58:2083-2101. 10.1194/jlr.R076331.
14. Cummings J, Passmore P, McGuinness B, Mok V, Chen C, Engelborghs S et al. Souvenaid in the management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11:73. 10.1186/s13195-019-0528-6.
15. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:965-975. 10.1016/S1474-4422(17)30332-0.
16. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2021;17:29-40. 10.1002/alz.12172.
17. Hogan N, Johnson J, Knowlton N, Hennessey S, Hendrix S, Dickson SP, editors. *The Inherent Meaningfulness of a Novel Time Component Test (TCT): Combining Evidence Across Outcomes to Measure the Impact of Treatment on Progression Rate in Degenerative Diseases.* JSM Proceedings; 2022; Washington DC.
18. Hendrix S, Knowlton N, Hogan N, Johnson J, Dickson SP, editors. *Identifying Disease-Modifying Treatments in Progressive Diseases Through Delayed Failure Time Models and Delayed Longitudinal Progression Models.* JSM Proceedings; 2022; Washington DC.
19. Dickson SP, Hendrix SB. P-23: The time component test is inherently meaningful because it combines evidence across outcomes to measure the impact of treatment on progression rate in degenerative diseases. *J Prev Alzheimers Dis*2022. p. S51-S248.
20. Dickson SP, Wessels AM, Dowsett SA, Mallinckrodt C, Sparks JD, Chatterjee S et al. 'Time Saved' As a Demonstration of Clinical Meaningfulness and Illustrated Using the Donanemab TRAILBLAZER-ALZ Study Findings. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10:595-599. 10.14283/jpad.2023.50.
21. Dickson SP, Haaland B, Mallinckrodt CH, Dubois B, O'Keefe P, Peters O, Fernández III Santana A, Schneeberger A, Hendrix S. "Time saved" calculations to improve decision-making in progressive disease studies. To appear in *J Prev Alzheimers Dis.* 2024.
22. Nocedal J, Wright SJ. *Quadratic Programming. Numerical Optimization.* New York, NY: Springer New York; 2006. p. 448-492.
23. Mallinckrodt C, Lipkovich I. *Analyzing Longitudinal Clinical Trial Data: A Practical Guide.* Boca Raton: CRC Press; 2017.
24. 2023 [Disponível em: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-information-june-9-2023-meeting-peripheral-and-central-nervous-system-drugs-advisory>].

©The Authors 2024

How to cite this article: S.P. Dickson, A. Solomon M. Kivipelto, et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Fortasyn Connect in Terms of "Time Saved". *J Prev Alz Dis* 2024;4(11):992-997; <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2024.55>.