

Mesilato de rasagilina como
terapia adjuvante à levodopa
para o tratamento de pacientes
com doença de Parkinson
com complicações motoras

Nº 280
Abril/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de tratamento da doença de Parkinson do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (3).....	9
---	---

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Medicamentos potenciais para Doença de Parkinson.	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Período <i>off-time</i> . Stowe, 2010. (17).....	15
Tabela 2. Escalas de incapacidade avaliadas pelo médico. Stowe, 2010. (17)	15
Tabela 3. Discinesia. Stowe, 2010. (17)	16
Tabela 4. Eventos adversos. Stowe, 2010. (17)	16
Tabela 5. Descontinuação. Stowe, 2010. (17)	17
Tabela 6. Custo diário de tratamento no sus – mesilato de rasagilina <i>versus</i> comparadores.	20
Tabela 7. Custo anual de tratamento.	20
Tabela 8. Custo incremental anual.	20
Tabela 9. DATASUS: Número de pacientes (2010/2015).....	24
Tabela 10. Projeção de pacientes - tendência linear (5 anos).	24
Tabela 11. Custo anual de tratamento.	24
Tabela 12. Cenário atual tratamento da dp no sus – sem mesilato de rasagilina.....	25
Tabela 13. Cenário pós-incorporação de mesilato de rasagilina no SUS.....	25
Tabela 14. Redução no impacto orçamentário – 5 anos.	26
Tabela 15. Características dos participantes como pessoa física da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião (n = 29).	32



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	3
2.	CONDIÇÃO CLÍNICA	6
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA.....	6
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	8
3.	A TECNOLOGIA	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	11
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	12
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	19
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	23
5.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	27
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	28
7.	IMPLEMENTAÇÃO	29
8.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	30
9.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	31
10.	CONSULTA PÚBLICA	31
10.1	Avaliação global das contribuições	32
11.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	33
12.	DECISÃO	33
13.	REFERÊNCIAS.....	34



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Mesilato de rasagilina (AZILECT®).

Indicação: pacientes com doença de Parkinson em uso de levodopa com complicações motoras.

Demandante: Teva Farmacêutica Ltda.

Contexto: a doença de Parkinson (DP) tem distribuição universal e atinge a todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, com uma discreta predominância no sexo masculino. É a segunda desordem neurodegenerativa mais frequente, estando atrás apenas da doença de Alzheimer (1). A prevalência em países industrializados é estimada ao redor de 0,3% para toda a população, chegando a cerca de 1 a 4% na população acima de 65 anos. A incidência varia entre 8 a 18 casos por 100.000 pessoas-ano. No Brasil, um estudo de base populacional identificou prevalência de 3,3% para a DP entre maiores de 60 anos (2). Embora a idade seja o principal fator de risco para a doença, com claro aumento da prevalência e da incidência com o envelhecimento da população, há casos em pacientes jovens, principalmente formas monogênicas, que ocorrem em cerca de 10% do total de casos (1). É uma doença crônica e progressiva, caracterizada por sintomas motores e não-motores, que provoca incapacidade funcional e aumento da mortalidade. O tratamento da DP consiste no uso de medicamentos que proporcionam estímulo dopaminérgico, principalmente a levodopa, o que possibilita um controle quase ótimo dos sintomas motores nos primeiros anos de uso. Entretanto, em aproximadamente cinco anos, cerca de metade dos pacientes apresentarão complicações motoras induzidas pelo uso crônico desta medicação, o que determina piora da qualidade de vida. As principais complicações são a flutuação da resposta motora (perda do efeito terapêutico antes do esperado e/ou de forma súbita) e discinesia (movimentos involuntários hiperkinéticos). De acordo com o PCDT de 2010 para DP(3), o manejo da flutuação motora induzida por levodopa é feito com a associação de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina ou pramipexol) e/ou inibidores da COMT (entacapona e tolcapona). Dados do DATASUS mostram que no ano de 2015 cerca de 50 mil pessoas faziam uso dessas medicações no Brasil.

Pergunta: O uso de mesilato de rasagilina como terapia adjuvante à levodopa é eficaz e segura no tratamento de pacientes com DP com complicações motoras quando comparado ao uso de agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT disponíveis no SUS?



Evidências científicas: o principal estudo apresentado pelo demandante é uma revisão sistemática com meta-análise de 44 ensaios clínicos para avaliar os tratamentos disponíveis para doença de Parkinson em uso de levodopa com complicação motora. Três estudos avaliaram a tecnologia proposta pelo demandante, um com comparador ativo (entacapona) e os outros comparados contra placebo. Como resultado, o mesilato de rasagilina 1mg uma vez ao dia foi eficaz no controle das complicações motoras de pacientes com DP em uso de levodopa. As medidas de eficácia mais importantes foram redução do tempo de *off* e da dose de levodopa e melhora da escala UPDRS. Em comparações indiretas, os agonistas dopaminérgicos foram melhores do que os inibidores da COMT e os inibidores da MAOB (incluindo rasagilina). Esses dois últimos foram semelhantes entre si. Em relação à segurança, os inibidores da MAOB apresentaram menos efeitos adversos em comparação com as outras duas classes, especialmente no que se refere ao surgimento da discinesia induzida por levodopa. As principais limitações deste estudo foram o (1) potencial viés de publicação, que não foi adequadamente avaliado, (2) as comparações, em sua maioria, indiretas e (3) a heterogeneidade entre os estudos.

Avaliação econômica: utilizou-se um modelo de custo-minimização, considerando a população definida na pergunta PICO e um horizonte temporal de um ano, pela perspectiva do SUS. Os comparadores foram as alternativas atualmente disponíveis no SUS e o desfecho foi o custo anual. O uso da rasagilina representou uma redução de custo entre 57% a 78% entre os anos de 2017 a 2021, a depender do comparador escolhido. Esse resultado manteve-se favorável à nova tecnologia após análise de sensibilidade. A principal limitação é que foi um modelo de custo-minimização quando a maioria das comparações entre as drogas foi indireta. O mais adequado seria um modelo pleno de custo-efetividade.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A população elegível para o estudo de impacto orçamentário considerou estimativas baseadas em dados extraídos do DATASUS do número de pacientes com DP em uso de qualquer um dos medicamentos comparadores. Os custos anuais de cada tratamento foram obtidas na análise econômica. Como resultado, considerando um período de cinco anos (2017-2021), projetou-se uma economia de R\$ 184,45 milhões de recursos do SUS.

Experiência Internacional: as agências de avaliação de tecnologia em saúde da Austrália e da Inglaterra recomendam o mesilato de rasagilina para a indicação proposta nesta demanda, enquanto que a do Canadá não. A justificativa de não incorporação desta última foi o maior



custo da rasagilina e a ausência de ensaios clínicos com comparações diretas com a selegilina, representante mais antigo dos inibidores da MAOB.

Discussão: existe evidência de eficácia e de segurança para o uso da rasagilina em associação à levodopa em pacientes com DP com complicações motoras. A eficácia comparativa com as alternativas disponíveis no SUS não está adequadamente avaliada. Por meio de comparações indiretas, a eficácia foi comparável a das alternativas disponíveis atualmente no SUS (exceto agonistas dopaminérgicos, que foi superior aos demais medicamentos). A rasagilina esteve associada com menos efeitos adversos. Apresenta ainda a comodidade posológica (um comprimido via oral uma vez ao dia). A análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante prevê uma economia de recursos significativa.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram localizados 10 medicamentos em fase clínica 3 ou 4 com potencial para entrada no mercado brasileiro com indicação para doença de Parkinson, especialmente visando a melhora de complicações ou flutuações motoras.

Recomendação da CONITEC: Os membros do Plenário da CONITEC recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar favorável à incorporação. Foram enviadas 42 contribuições, sendo 29 de experiência ou opinião e 13 de comentários sobre o relatório técnico. Todas as contribuições sustentaram a recomendação preliminar da CONITEC. O Plenário deliberou por unanimidade, por recomendar a incorporação do mesilato de rasagilina em combinação com levodopa para o tratamento de doença de Parkinson com complicações motoras. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 262/2017.

Decisão: Incorporar o mesilato de rasagilina em combinação com levodopa para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson com complicações motoras, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 27, publicada no DOU nº 148, do dia 03 de agosto de 2017, seção 1, pág. 114.



2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

A DP tem distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, com uma discreta predominância no sexo masculino. É a segunda desordem neurodegenerativa mais frequente, estando atrás apenas da doença de Alzheimer (1). A prevalência em países industrializados é estimada ao redor de 0,3% para toda a população, chegando a cerca de 1 a 4% na população acima de 65 anos. A incidência varia entre 8 a 18 casos por 100.000 pessoas-ano. No Brasil, um estudo de base populacional identificou prevalência de 3,3% para a DP entre maiores de 60 anos, correspondendo a aproximadamente 550 mil indivíduos (2). Embora a idade seja o principal fator de risco para a doença, com claro aumento da prevalência e da incidência com o envelhecimento da população, há casos em pacientes jovens, principalmente de formas monogênicas, que ocorrem em cerca de 10% do total de casos.

A síndrome parkinsoniana é definida pela presença de duas de seis manifestações clínicas fundamentais; são elas: tremor de repouso, rigidez, bradicinesia, perda de reflexos posturais, postura do tronco em flexão e bloqueios motores da marcha (*freezing*). Existem inúmeras causas para essa síndrome, que podem ser classificadas em primárias, decorrentes de processo neurodegenerativo idiopático, e em secundárias, decorrentes de distúrbios conhecidos como acidente vascular cerebral, neoplasias, traumas cranioencefálicos, efeitos tardios de infecções no sistema nervoso, efeito colateral de medicamentos e outros. A causa mais frequente da síndrome parkinsoniana é a doença de Parkinson, em que os sintomas característicos da síndrome são decorrentes de alterações patológicas específicas na ausência de outras etiologias possíveis e sem características atípicas (4).

O substrato patológico é o que diferencia uma síndrome parkinsoniana (que pode estar presente em etiologias diversas) da DP idiopática. O diagnóstico definitivo dessa afecção só é dado pela necropsia e não existem biomarcadores confiáveis para uso na assistência. No exame do cérebro post-mortem encontra-se degeneração da pars compacta da substância negra, núcleo mesencefálico responsável por eferências dopaminérgicas para o estriado. Também são observadas inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, denominadas corpos de Lewy, nas áreas de degeneração neuronal desses pacientes (4).

Os critérios diagnósticos atuais para a doença de Parkinson são derivados do Banco de Cérebro de Londres, que possui vasto material patológico com descrições detalhadas das



manifestações clínicas dos pacientes. Esses critérios fornecem acurácia de mais de 90% quando comparados com o estudo anatomo-patológico, considerado como padrão-ouro (5). O quadro típico da doença de Parkinson é caracterizado pelo início insidioso de bradicinesia, rigidez muscular do tipo plástica, tremor de repouso e instabilidade postural. Essas alterações costumam ser assimétricas, apresentam caráter progressivo, com tempo de evolução de 10 anos ou mais e os sintomas motores usualmente apresentam melhora com o uso de levodopa (4).

Além do conceito original de uma enfermidade com acometimento preferencialmente motor, atenção crescente vem sendo dada às manifestações não motoras da doença, uma vez que são reconhecidas como as principais responsáveis pelo grau de incapacidade dos pacientes. Esse fato se deve, em parte, ao progresso das terapias dopaminérgicas, que visam primariamente restaurar o controle motor, restando uma ampla gama de sintomas não decorrentes do déficit dopaminérgico sem tratamentos específicos. Os pacientes com DP podem apresentar sintomas neuropsiquiátricos, disfunção da marcha, distúrbio do olfato, distúrbios do sono, disfunção autonômica, alterações gastrointestinais, alterações dermatológicas e sintomas sensoriais, o que expande a definição da doença em direção a uma desordem multissistêmica.

Por se tratar de uma doença crônica e progressiva, a DP está associada a um custo econômico e social elevado. A mortalidade dos pacientes está estimada entre 1,5 a 2,7 vezes maior do que na população geral (1). Com o envelhecimento e a progressão da doença, o risco de demência pode chegar a 83% (6). Outras complicações comuns aos pacientes são as quedas, incontinência urinária, fraturas, disfagia e sintomas neuropsiquiátricos, como alucinação. A quase totalidade dos pacientes fica dependente para funções básicas de vida e cerca de metade acabam transferidos para instituições de longa permanência. No Brasil, a maioria dos cuidadores são familiares do paciente, e esses são expostos a uma sobrecarga, que acarreta perda da qualidade de vida e aumento de morbidade nesses cuidadores (7). Nos EUA, o custo anual por paciente diretamente relacionado a gastos em saúde é estimado em US\$ 12.800,00 e os custos indiretos oscilam entre US\$ 10.000,00 e US\$ 30.000,00 (8). Com a estimativa de envelhecimento populacional, realidade encontrada em nosso país, a tendência é de que os custos da doença aumentem. Não foram localizados estudos de impacto econômico no Brasil.



2.2. Tratamento recomendado

De acordo com o PCDT de 2010 sobre doença de Parkinson (3), tão logo seja feito o diagnóstico deve ser iniciado o tratamento sintomático. O tratamento recomendado nessa fase varia de acordo com a gravidade dos sintomas, impacto funcional e perfil de efeitos adversos dos medicamentos disponíveis. Em linhas gerais, se o paciente apresenta pouco impacto funcional, pode ser escolhida a monoterapia com selegilina, amantadina, anticolinérgicos ou levodopa. Se houver maior impacto funcional, as escolhas recaem sobre os agonistas dopaminérgicos ou levodopa. De acordo com a progressão dos sintomas, a maioria dos pacientes vai acabar utilizando levodopa em monoterapia ou em combinação com outros antiparkinsonianos.

A levodopa é o medicamento com maior efeito no controle dos sintomas motores. No início do tratamento com levodopa observa-se resposta clínica marcada, com redução do tremor, da rigidez e da bradicinesia. Na fase inicial do tratamento, doses baixas, entre 300-400 mg/dia, costumam ser suficientes. Com o avanço da doença, os pacientes necessitarão de doses mais altas, podendo chegar a 1000 mg/dia ou mais. Nessa fase, podem estar presentes as complicações motoras induzidas por levodopa, entre elas a flutuação motora. Esse fenômeno é caracterizado pela alternância entre períodos com o efeito da medicação (período *on*) e sem o efeito (período *off*). O paciente entra em estado *off* antes do esperado e/ou de maneira súbita e imprevisível. A prevalência das complicações motoras é de 40-60% entre os pacientes em uso de levodopa por 4-6 anos (9). Os fatores clínicos mais importantes que parecem predispor a esse efeito adverso são idade de início dos sintomas, tempo de doença, dose de levodopa e gravidade no início do uso (10,11). Entre os pacientes com DP de início precoce (antes dos 45 anos), a quase totalidade dos pacientes vai apresentar essa complicação (12).

O tratamento das flutuações motoras é complexo e pode envolver medidas não-farmacológicas, como melhorar a constipação e o trânsito intestinal. A modificação do esquema posológico da levodopa costuma ser a primeira intervenção farmacológica para a melhoria desse efeito adverso e pode envolver o aumento da dose e/ou o seu fracionamento. A associação de levodopa com agonistas dopaminérgicos ou inibidores da COMT são as medidas recomendadas pelo PCDT de Doença de Parkinson do Ministério da Saúde (3). As recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) para o tratamento da doença de Parkinson, em consonância com as recomendações de instituições internacionais, recomenda



ainda o uso da rasagilina como alternativa terapêutica nesta situação (13). Não há recomendação específica, tanto do PCDT quanto da ABN, sobre qual medicamento deveria ser primeiramente utilizado. Essa decisão deveria ser baseada caso a caso, considerando os sintomas do paciente e os possíveis efeitos adversos das medicações.

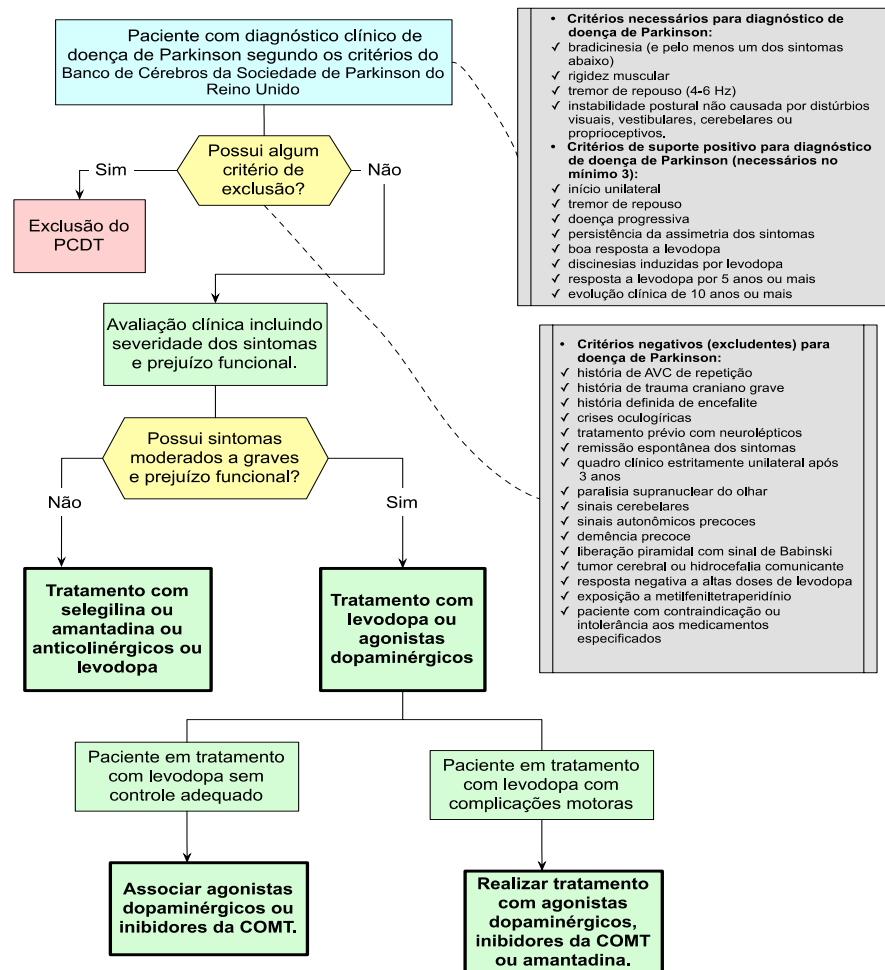


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (3).

A selegilina é um medicamento inibidor da MAOB, assim como o mesilato de rasagilina. Entretanto, é recomendado apenas como tratamento da fase inicial. Não há evidência que embase seu uso como adjuvante à levodopa em pacientes com flutuação motora.



3. A TECNOLOGIA

O mesilato de rasagilina é um inibidor potente, seletivo e irreversível da enzima monoamina oxidase tipo B (MAOB). Com isso, há diminuição da degradação da dopamina, mecanismo proposto para explicar os benefícios desta medicação em pacientes com DP. As recomendações de uso encontradas na literatura são em monoterapia na fase inicial da DP e como adjuvante à levodopa em pacientes com DP e flutuação motora. A dose recomendada é 1 mg uma vez ao dia; não é necessário incremento gradual da dose e doses maiores que 1 mg não são recomendadas.

Tipo: inibidor irreversível da monoamina oxidase B (MAOB)

Princípio Ativo: mesilato de rasagilina

Nome comercial: Azilect[®]

Fabricante: Teva Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa:

Indicação proposta pelo demandante: adjuvante à levodopa no tratamento da DP com complicações motoras.

Posologia e Forma de Administração: 1mg, um comprimido por via oral uma vez ao dia.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Mesilato de rasagilina 1mg (comprimido)	R\$3,71	R\$ 3,71

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG ICMS 18%

As principais contraindicações são:

- Hiperssensibilidade à medicação ou qualquer componente da fórmula;
- Insuficiência hepática grave;
- Feocromocitoma;
- Anestesia geral;
- Uso concomitante de outros inibidores da MAO, analgésicos opioides, ciclobenzaprina e *Hypericum perforatum*.



Os efeitos adversos mais comuns são:

- Diminuição do apetite;
- Diminuição do peso;
- Dor abdominal, constipação, náusea e vômitos;
- Boca seca;
- Artralgia;
- Quedas;
- Rash cutâneo;
- Alucinação e sonhos vívidos;
- Discinesia e distonia;
- Hipotensão ortostática.

Precauções:

- Evitar o uso concomitante com fluoxetina ou fluvoxamina;
- Pacientes devem ser monitorados quanto ao surgimento de transtorno de controle de impulsos;
- Pode ocorrer exacerbação da discinesia induzida por levodopa;
- Monitorar o surgimento ou a piora da hipotensão postural;
- Não é recomendado o uso concomitante com dextrometorfano ou simpatomiméticos, como os presentes em descongestionantes nasais;
- Pacientes com história pessoal ou familiar de melanoma devem ser submetidos à avaliação dermatológica periódica.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Teva Farmacêutica Ltda.

Data da solicitação: 06/10/2016

Pergunta: O uso de mesilato de rasagilina como terapia adjuvante à levodopa é eficaz e segura no tratamento de pacientes com DP com complicações motoras quando comparado ao uso de agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT disponíveis no SUS?

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Teva Farmacêutica Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da



rasagilina em combinação à levodopa no tratamento de pessoas com doença de Parkinson com flutuação motora, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A elaboração deste relatório foi coordenada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS e executada pela parceria com o Hospital Moinhos de Vento, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS – Triênio 2015-2017).

4.1. Evidência Clínica

O demandante conduziu uma revisão sistemática da literatura para responder a pergunta acima exposta. A população avaliada foi de pacientes com DP em uso de levodopa que apresentam complicações motoras. A intervenção estudada foi o mesilato de rasagilina como terapia adjuvante à levodopa e os comparadores foram as alternativas atualmente recomendadas pelo PCDT de Doença de Parkinson de 2010: agonistas dopaminérgicos (bromocriptina e pramipexol) e inibidores da COMT (entacapona e tolcapona). A selegilina não foi incluída como comparador, uma vez que não há evidência que embase seu uso nesta situação. Os desfechos buscados foram eficácia, segurança e avaliação econômica.

A busca de dados incluiu estudos publicados até maio de 2016 nas seguintes bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaio Controlados, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. As estratégias de busca foram apresentadas em detalhes pelo demandante.

Foram incluídos meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas. Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final. A avaliação crítica e da qualidade da evidência foram de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de



Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. Após a busca de estudos, 388 títulos, incluindo duplicatas, foram localizados. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 49 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Desses, 2 estudos foram incluídos na revisão apresentada pelo demandante: Stowe et al. (2010) e Stocchi et al. (2011).

– **Estudo Stowe et al., 2010:**

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de medicamentos incluídos em três classes farmacológicas (agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAOB e inibidores da COMT) em associação à levodopa (adjuvância) em pacientes com DP com complicações motoras. Foram incluídos artigos ou resumos de ensaios clínicos randomizados que comparassem os medicamentos das classes farmacológicas já mencionadas entre si ou com placebo, em pacientes com DP que estivessem em uso de levodopa e que apresentassem complicações motoras. Não houve restrição para a idade dos participantes e qualquer duração de uso de levodopa foi considerada. Os desfechos extraídos foram tempo no estado *off*, dose de levodopa, mudança em escalas respondidas pelo clínico (como a UPDRS), incidência de discinesia e distonia, frequência de outros eventos adversos, mortalidade, adesão e descontinuação do tratamento, qualidade de vida e dados econômicos.

A busca eletrônica envolveu as bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS, *Web of Science* e *Meta Register of Controlled Clinical Trials*, este último para buscar ensaios recém finalizados ou em andamento. Também foi complementada por busca manual em periódicos relevantes (Lancet, BMJ, JAMA, *Movement Disorders* e *Neurology*), em resumos de eventos da área, nas referências dos artigos encontrados, em dissertações e em relatórios governamentais. A estratégia de busca foi descrita para a base PubMed, mas não foi fornecida a linha de comando utilizada.

Dois autores revisaram de maneira independente os resumos de todos os trabalhos encontrados. Em casos de discordância, um terceiro revisor era consultado. A extração dos dados era feita também por dois revisores, sempre conferida por um terceiro, e casos de discordância eram resolvidos por consenso. Dados relativos à elegibilidade, qualidade metodológica e desfechos foram coletados. O risco de viés não foi avaliado através de ferramenta padronizada. Os autores utilizaram seu julgamento para avaliar o risco de viés em



relação aos seguintes itens: (1) geração da sequência de randomização, (2) sigilo da alocação e (3) cegamento.

Os resultados foram combinados através de métodos metanalíticos de efeitos fixos e uma medida-sumário para os desfechos foi calculada para cada fármaco em relação ao placebo. Foram conduzidas comparações indiretas entre as classes de fármacos e entre os diferentes fármacos dentro de uma mesma classe através de testes de heterogeneidade.

Resultados:

Foram excluídos estudos que não deixaram claro se os pacientes tinham flutuação motora, bem como aqueles com randomização duvidosa ou com dados de subgrupos já incluídos em uma publicação prévia. Ao final, 44 ensaios clínicos foram incluídos com um total de 8.436 pacientes randomizados. Apresentaremos apenas os dados relativos à tecnologia proposta pelo demandante (rasagilina) e as alternativas disponíveis no SUS (bromocriptina, pramipexol, entacapona e tolcapona).

Para o mesilato de rasagilina, foram incluídos três estudos. O estudo de Rabey et al. (2000) comparou três doses de rasagilina entre 70 pacientes por 12 semanas (14). O estudo PRESTO foi um ensaio clínico que comparou duas doses de rasagilina e placebo em 472 pacientes por 26 semanas (15). O estudo LARGO comparou uma dose de rasagilina, entacapona e placebo entre 687 pacientes por 18 semanas (16). Os resultados dos dois estudos contra placebo favoreceram a rasagilina. O único estudo com comparador ativo (LARGO) mostrou eficácia similar entre rasagilina e entacapona, superior ao placebo. Para a meta-análise, foram utilizados apenas os dados referentes à dosagem de 1mg de rasagilina, que é a dose preconizada.

Por meio de comparações indiretas, a rasagilina mostrou uma redução no período *off* ao longo do dia e melhora na escala UPDRS comparável ao entacapona, tolcapona e bromocriptina; o pramipexol, agonista dopaminérgico, apresentou maior eficácia em relação a todos os outros medicamentos. A taxa de descontinuação foi menor que o placebo apenas para os agonistas dopaminérgicos. Os eventos adversos não foram maiores com o uso da rasagilina em relação ao placebo, diferentemente dos outros fármacos, que todos apresentaram maior incidência, especialmente a discinesia. As comparações entre os diferentes medicamentos estão apresentadas nas tabelas abaixo.



TABELA 1. PERÍODO OFF-TIME. STOWE, 2010. (17)

Desfecho ou título do subgrupo (<i>versus</i> placebo)	Nº de estudos	Nº de participantes	Método estatístico	Tamanho do efeito
Bromocriptina	2	197	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-1,78 [-2,91; -0,65]
Pramipexol	6	1.265	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-1,81 [-2,19; -1,43]
Entacapona	7	1.611	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-0,61 [-0,85; -0,37]
Tolcapona	5	449	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-1,60 [-2,04; -1,15]
Mesilato de rasagilina	2	748	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-0,84 [-1,17; -0,50]

IC: intervalo de confiança.

TABELA 2. ESCALAS DE INCAPACIDADE AVALIADAS PELO MÉDICO. STOWE, 2010. (17)

Desfecho ou título do subgrupo (<i>versus</i> placebo)	Nº de estudos	Nº de participantes	Método estatístico	Tamanho do efeito
UPDRS motor				
Pramipexol	4	837	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-6,31 [-7,69; -4,93]
Entacapona	7	1530	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-2,14 [-2,92; -1,36]
Tolcapona	5	527	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-1,73 [-2,96; -0,51]
Mesilato de rasagilina	1	440	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-2,9 [-4,29; -1,51]
UPDRS total (parte I-IV)				
Pramipexol	3	500	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-10,01 [-12,76; -7,26]
Entacapona	4	723	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-1,88 [-3,94; 0,18]
Tolcapona	2	276	Diferença média	-1,08 [-3,05; 0,89]



			(IV, fixo, IC 95%)	
Mesilato de rasagilina	1	14	Diferença média (IV, fixo, IC 95%)	-2,2 [-16,56; 12,16]

IC: intervalo de confiança; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

TABELA 3. DISCINESIA. STOWE, 2010. (17)

Desfecho ou título do subgrupo (<i>versus</i> placebo)	Nº de estudos	Nº de participantes	Método estatístico	Tamanho do efeito
Bromocriptina	2	389	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	2,52 [1,42; 4,48]
Pramipexol	6	1.326	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	2,63 [2,01; 3,42]
Entacapona	10	2.487	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	2,16 [1,73; 2,70]
Tolcapona	6	579	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	3,66 [2,55; 5,25]
Mesilato de rasagilina	1	460	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	1,34 [0,56; 3,20]

IC: intervalo de confiança.

TABELA 4. EVENTOS ADVERSOS. STOWE, 2010. (17)

Desfecho ou título do subgrupo (<i>versus</i> placebo)	Nº de estudos	Nº de participantes	Método estatístico	Tamanho do efeito
Bromocriptina	2	389	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	1,25 [0,77; 2,03]
Pramipexol	5	972	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	1,67 [1,16; 2,39]
Entacapona	7	1.793	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	1,85 [1,47; 2,33]
Tolcapona	4	421	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	2,89 [1,74; 4,79]
Mesilato de rasagilina	2	768	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	1,22 [0,84; 1,79]

IC: intervalo de confiança.



TABELA 5. DESCONTINUAÇÃO. STOWE, 2010. (17)

Desfecho ou título do subgrupo	Nº de estudos	Nº de participantes	Método estatístico	Tamanho do efeito
Bromocriptina	4	452	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	0,88 [0,56; 1,38]
Pramipexol	6	1.334	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	0,43 [0,33; 0,55]
Entacapona	9	2.149	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	1,08 [0,85; 1,36]
Tolcapona	2	206	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	0,77 [0,26; 2,26]
Mesilato de rasagilina	2	768	Peto <i>odds ratio</i> (Peto, fixo, IC 95%)	0,73 [0,47; 1,12]

IC: intervalo de confiança.

Resultados ajustados pelo demandante:

A meta-análise original utilizou método de efeitos fixos, o que é uma limitação para estudos com grande heterogeneidade. Para contornar esse problema, o demandante fez uma nova análise considerando efeitos aleatórios. Os resultados principais foram semelhantes aos do modelo de efeitos fixos já apresentados.

Limitações:

Em relação à meta-análise:

- Não forneceu a linha de comando exata para reproduzir a busca;
- Ausência de instrumento sistematizado para avaliar a qualidade da evidência. Foram apresentados apenas o julgamento dos autores para geração da sequência de randomização, sigilo da alocação e cegamento;
- O viés de publicação não foi avaliado;
- Os principais resultados foram baseados em comparações indiretas;
- Apesar da grande heterogeneidade, os autores da meta-análise original utilizaram método de efeitos fixos. Com base nos dados da meta-análise, o demandante repetiu a análise considerando efeitos aleatórios, na tentativa de minimizar esta limitação.



Em relação à qualidade das evidências dos estudos incluídos na meta-análise que avaliaram mesilato de rasagilina como terapia adjuvante à levodopa em pacientes com DP com complicações motoras:

- Todos os estudos foram financiados pela indústria farmacêutica;
- Os critérios de inclusão selecionaram pacientes mais jovens (<60 anos), tornando os resultados menos generalizáveis para pacientes mais idosos, o que é mais frequente na DP. Isso pode limitar a segurança em pacientes mais idosos;
- A população incluída foi predominantemente de ascendência europeia;
- A duração dos estudos foi, em geral, menor que seis meses. A segurança e a eficácia a longo prazo permanecem desconhecidas, o que é relevante para uma doença crônica;
- Os desfechos utilizados (redução do período *off* e da escala UPDRS) são importantes, mas não críticos para a tomada de decisão.
- Os estudos não forneceram informações suficientes para julgar o sigilo da alocação;
- Os estudos PRESTO e LARGO não forneceram informações suficientes para julgar o cegamento na avaliação dos desfechos;
- Houve relato incompleto nos resultados dos três estudos.

– **Estudo Stocchi et al., 2011:**

Este estudo foi apresentado como resultado da revisão sistemática apresentada pelo demandante. Entretanto, não foi incluído neste relatório por apresentar problemas metodológicos importantes, que diminuem sua utilidade como evidência para tomada de decisão clínica. Abaixo, estão listados os principais motivos para a sua exclusão:

- É um subestudo do estudo LARGO e não fica claro o planejamento prévio das análises estatísticas. Parece ser um estudo *post hoc*;
- Foi uma amostra de conveniência pequena, sem cálculo de tamanho amostral;
- Houve significativa perda de seguimento (20%);
- Houve desbalanço nas características da amostra que podem influenciar os resultados e indicam que o processo de randomização não foi eficaz;
- Não oferece os intervalos de confiança para os resultados;
- Apesar de não haver diferença entre o grupo rasagilina e o grupo entacapona, os autores concluem que a rasagilina foi melhor, baseando-se em comparações indiretas.



4.2. Avaliação Econômica

O estudo de avaliação econômica realizado pelo demandante considerou como população-alvo pacientes com DP em tratamento com levodopa e que apresentam complicações motoras, com média de idade de 63 anos. O horizonte temporal foi de um ano, sem taxa de desconto e a partir da perspectiva do SUS (considerou apenas os custos do medicamento). Foi utilizado o modelo de custo-minimização, uma vez que os dados de eficácia não foram diferentes em relação aos outros fármacos. Os comparadores para a análise econômica foram as alternativas atualmente disponíveis no SUS, de acordo com o PCDT(3). Os desfechos foram o custo anual do tratamento, considerando as doses plenas recomendadas pelo PCDT e os custos informados ou praticados atualmente pelo SUS.

Como resultados, o custo anual do tratamento adjuvante com rasagilina foi de R\$ 1.608,32, menor que todos os outros comparadores; estes oscilaram entre R\$ 3.707,70 a R\$ 7.307,43. O uso da rasagilina representou uma redução de custo entre 57% a 78%, conforme o comparador considerado. Análise de sensibilidade univariada foi conduzida, com variação do custo dos medicamentos em 50% para mais e para menos e do número total de comprimidos ao dia de acordo com as quantidades mínimas e máximas preconizadas no PCDT. Todas essas comparações continuaram a favorecer a rasagilina. Os resultados da análise econômica estão apresentados nas tabelas abaixo.



TABELA 6. Custo diário de tratamento no sus – mesilato de rasagilina *versus* comparadores.

Tratamento	Comprimidos	*Preço (R\$)	Total (R\$)	Custo/Dia		
Bromocriptina 2,5mg	14	1,38	19,32	R\$ 20,02	(+)	
Carbidopa/Levodopa 25/250mg	3	0,23	0,70			
Entacapona 200mg	10	1,71	17,10	R\$ 17,80	Ranking custos SUS	
Carbidopa/Levodopa 25/250mg	3	0,23	0,70			
Tolcapona 100mg	6	2,5	15,00	R\$ 15,70		
Carbidopa/Levodopa 25/250mg	3	0,23	0,70	R\$ 10,16		
Pramipexol 1,0mg	4,5	2,1	9,46			
Carbidopa/Levodopa 25/250mg	3	0,23	0,70	R\$ 4,41		(-)
Mesilato de rasagilina 1mg/dia	1	3,71	3,71			
Carbidopa/Levodopa 25/250mg	3	0,23	0,70			

Azul: menor custo de tratamento; Vermelho: maior custo de tratamento.

TABELA 7. Custo anual de tratamento.

Comparador	Custo diário	Custo mensal	Custo anual
Rasagilina + levodopa	R\$ 4,41	R\$ 134,03	R\$ 1.608,32
Pramipexol + levodopa	R\$ 17,80	R\$ 541,43	R\$ 3.707,70
Tolcapona + levodopa	R\$ 15,70	R\$ 477,55	R\$ 5.730,63
Entacapona + levodopa	R\$ 20,02	R\$ 608,95	R\$ 6.497,13
Bromocriptina + levodopa	R\$ 10,16	R\$ 308,98	R\$ 7.307,43

Tabela 8. Custo incremental anual.

Comparador	Custo diário	Custo mensal	Custo anual
Rasagilina + levodopa	-	-	-
Pramipexol + levodopa	-R\$ 5,75	-R\$ 174,95	-R\$ 2.099,38
Tolcapona + levodopa	-R\$ 11,29	-R\$ 343,53	-R\$ 4.122,31
Entacapona + levodopa	-R\$ 13,39	-R\$ 407,40	-R\$ 4.888,81



Bromocriptina + levodopa -R\$ 15,61 -R\$ 474,93 -R\$ 5.699,11

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; EAs: eventos adversos; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo

QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	A evidência científica sobre superioridade e/ou inferioridade do fármaco é frágil; idealmente as análises econômicas deveriam levar em consideração todos possíveis efeitos em saúde, como em modelos de custo-efetividade pleno.
2. Tecnologia/intervenção	Mesilato de rasagilina 1mg, 1 comprimido ao dia, em associação à levodopa.	Adequado.
3. Comparador	Encapona 200mg: 10 comprimidos ao dia Tolcapona 100mg: 6 comprimidos ao dia Bromocriptina 2,5mg: 14 comprimidos ao dia Pramipexol 1mg: 4,5 comprimidos ao dia	Adequado. São as alternativas atuais disponíveis no SUS e preconizadas pelo PCDT
4. População-alvo	Pacientes com DP em uso de levodopa e que apresentam complicações motoras	Adequado.
5. Desfecho	Custo anual do tratamento	Adequado para uma análise de custo-minimização.
6. Horizonte temporal adequado	Um ano	Adequado para uma análise de custo-minimização.
7. Duração de cada ciclo	Não se aplica	Foi feito apenas estudo de custo-minimização.
8. Taxa de desconto	Sem taxa de desconto	Adequada para um horizonte temporal de um ano.



9. Perspectiva	Do SUS	Adequado.
10. Modelo	Não realizado	Foi feito apenas estudo de custo-minimização.
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado.
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	365 comprimidos de mesilato de rasagilina 1mg	Adequado. A dose recomendada é um comprimido ao dia.
13. Busca por evidência	Ampla revisão sistemática de ECR de eficácia e segurança.	Adequado.
14. Origem dos dados econômicos	Custos diretos obtidos do SIGTAP/SUS e por valor da licitação da última compra feita pelo SUS.	Adequado.
15. Origem dos dados de efetividade	Dados de eficácia de uma metanálise que incluiu três estudos.	Adequado.
16. Razão de custo-efetividade incremental	Custo incremental, tomando como base o custo anual da rasagilina: Pramipexol: -R\$ 2.099,38 Tolcapona: - R\$ 4.122,31 Entacapona: - R\$ 4.888,81 Bromocriptina: - R\$ 5.699,11	Não aplicável.
17. Análise de sensibilidade	Univariada, com variação do custo em 50% para mais ou para menos e da dose entre as mínimas e máximas recomendadas	Adequado.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Em qualquer cenário projetado, o custo da nova tecnologia foi menor do que as alternativas disponíveis	Adequado.

Limitações:

A principal questão metodológica está relacionada ao pressuposto de não inferioridade da medicação, baseado em apenas um ensaio clínico de comparação direta, no qual o comparador foi somente uma das opções disponíveis no PCDT para Doença de



Parkinson. É desconhecido o resultado cumulativo do custo do manejo com uma ou outra alternativa, considerando adesão, efeitos adversos e benefício sustentado. Nesse cenário, poderia ser mais ilustrativo um estudo de custo-efetividade.

Abaixo, seguem outras limitações levantadas:

- Horizonte temporal de apenas um ano para uma doença crônica lentamente progressiva;
- O estudo superestimou o uso de agonistas dopaminérgicos. Essas medicações, de acordo com o PCDT, são utilizadas tanto em monoterapia na fase inicial quanto em adjuvância à levodopa quando há complicações motoras. A medida utilizada pelo demandante incluiu os casos de monoterapia;
- O estudo não considerou que parte dos pacientes podem estar em uso de mais de um dos comparadores. Por exemplo, é comum que os pacientes estejam em uso de levodopa, agonista dopaminérgico e inibidor da COMT concomitantemente;
- Os efeitos adversos não foram considerados, especialmente em relação à discinesia induzida por levodopa, fenômeno que pode levar o paciente a fazer uso de amantadina, o que aumentaria o custo. Entretanto, se considerarmos que a evidência clínica apresentada mostrou que a rasagilina não aumentou a frequência deste efeito adverso, ao contrário dos outros comparadores, esse torna-se um viés conservador.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A população elegível para o estudo de impacto orçamentário considerou dados extraídos do DATASUS do número de pacientes com DP em uso de qualquer um dos medicamentos comparadores. Com base nesses dados, foi realizada projeção para a população em uso entre os anos de 2016 a 2021. Os custos anuais de cada tratamento foram obtidos na análise econômica. Foram criados dois cenários. O primeiro, que representa o estado atual, considera o impacto orçamentário sem o uso de rasagilina, apenas com os comparadores. O segundo cenário considera a incorporação da rasagilina. A projeção da taxa de utilização da nova tecnologia foi de 15% até 50% em cinco anos. Essa projeção foi baseada em pesquisa quantitativa com 250 neurologistas presentes em um simpósio promovido pela indústria e discutido previamente em reunião com a Secretaria-Executiva da CONITEC. Como resultado,



considerando um período de cinco anos (2017-2021), projetou-se uma economia de R\$ 184,45 milhões de recursos do SUS. Abaixo, seguem as tabelas com os resultados do estudo de impacto orçamentário:

TABELA 9. DATASUS: NÚMERO DE PACIENTES (2010/2015).

Medicamento	2010	2011	2012	2013	2014	2015
* Entacapona	8.861	7.083	6.888	6.796	6.519	6.491 ↓
Tolcapona	174	88	65	69	63	65
Bromocriptina	601	329	227	201	149	111
* Pramipexol	38.032	35.359	36.978	39.315	40.721	41.965 ↑

* Terapias com maior número de pacientes no SUS.

TABELA 10. PROJEÇÃO DE PACIENTES - TENDÊNCIA LINEAR (5 ANOS).

Medicamento	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Entacapona	5.743	5.353	4.964	4.574	4.185	3.795 ↓
Tolcapona	45	38	32	27	23	19
Bromocriptina	77	56	41	30	22	16
Pramipexol	42.537	43.625	44.714	45.802	46.890	47.978 ↑

Como a projeção da tolcapona e da bromocriptina apresentaram valores negativos (2010-2015), adotou-se ajuste exponencial com as fórmulas $687,96 * EXP(-0,313 * X)$ e $145,53 * EXP(-0,168 * X)$ para projetar os valores de 2016 a 2021, respectivamente.

Tabela 11. Custo anual de tratamento.

Tratamento	Custo Anual
Rasagilina + levodopa	R\$ 1.608,32
Entacapona + levodopa	R\$ 6.497,13
Tolcapona + levodopa	R\$ 5.730,63
Bromocriptina + levodopa	R\$ 7.307,43
Pramipexol + levodopa	R\$ 3.707,70

Azul: menor custo de tratamento; Vermelho: maior custo de tratamento.



Tabela 12. Cenário atual tratamento da dp no sus – sem mesilato de rasagilina.

“SEM” MESILATO DE RASAGILINA	2017	2018	2019	2020	2021
MARKET-SHARE					
Mesilato de rasagilina*	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Comparadores	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
PACIENTES (N)					
Mesilato de rasagilina*	0	0	0	0	0
Entacapona*	5.353	4.964	4.574	4.185	3.795
Tolcapona*	38	32	27	23	19
Bromocriptina*	56	41	30	22	16
Pramipexol*	43.625	44.714	45.802	46.890	47.978
ORÇAMENTO (R\$)					
Mesilato de rasagilina*	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Entacapona*	\$ 34.781.683	\$ 32.250.772	\$ 29.719.861	\$ 27.188.949	\$ 24.658.038
Tolcapona*	\$ 217.502	\$ 183.866	\$ 155.432	\$ 131.395	\$ 111.075
Bromocriptina*	\$ 411.012	\$ 300.553	\$ 219.779	\$ 160.713	\$ 117.522
Pramipexol*	\$ 161.749.789	\$ 165.784.615	\$ 169.819.441	\$ 173.854.267	\$ 177.889.093
Total	\$ 197.159.987	\$ 198.519.806	\$ 199.914.513	\$ 201.335.325	\$ 202.775.728

* Associados com levodopa

TABELA 13. CENÁRIO PÓS-INCORPORAÇÃO DE MESILATO DE RASAGILINA NO SUS.

“COM” MESILATO DE RASAGILINA	2017	2018	2019	2020	2021
MARKET-SHARE					
Mesilato de rasagilina*	15,00%	20,00%	30,00%	40,00%	50,00%



Comparadores	85,00%	80,00%	70,00%	60,00%	50,00%
--------------	--------	--------	--------	--------	--------

PACIENTES (N)

Mesilato de rasagilina*	7.361	9.950	15.130	20.448	25.904
Entacapona*	4.550	3.971	3.202	2.511	1.898
Tolcapona*	32	26	19	14	10
Bromocriptina*	48	33	21	13	8
Pramipexol*	37.082	35.771	32.061	28.134	23.989

ORÇAMENTO (R\$)

Mesilato de rasagilina*	\$ 11.838.765	\$ 16.003.011	\$ 24.333.903	\$ 32.886.790	\$ 41.662.739
Entacapona*	\$ 29.564.431	\$ 25.800.618	\$ 20.803.902	\$ 16.313.370	\$ 12.329.019
Tolcapona*	\$ 184.877	\$ 147.093	\$ 108.802	\$ 78.837	\$ 55.538
Bromocriptina*	\$ 349.360	\$ 240.442	\$ 153.845	\$ 96.428	\$ 58.761
Pramipexol*	\$ 137.487.321	\$ 132.627.692	\$ 118.873.609	\$ 104.312.560	\$ 88.944.547
Total	\$ 179.424.753	\$ 174.818.856	\$ 164.274.062	\$ 153.687.985	\$ 143.050.603

* Associado com levodopa

TABELA 14. REDUÇÃO NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – 5 ANOS.

Ano	“Sem” mesilato de rasagilina	“Com” mesilato de rasagilina	Impacto Orçamentário
2017	R\$ 197.159.987	R\$ 179.424.753	-R\$ 17.735.233
2018	R\$ 198.519.806	R\$ 174.818.856	-R\$ 23.700.950
2019	R\$ 199.914.513	R\$ 164.274.062	-R\$ 35.640.451
2020	R\$ 201.335.325	R\$ 153.687.985	-R\$ 47.647.340
2021	R\$ 202.775.728	R\$ 143.050.603	-R\$ 59.725.125
TOTAL	R\$ 999.705.359	R\$ 815.256.260	-R\$ 184.449.099



Limitações:

A principal limitação do estudo de impacto orçamentário refere-se à projeção do *market-share* no SUS para os próximos cinco anos. Para essa estimativa, foram utilizados dados de uma pesquisa realizada entre 250 neurologistas que estavam participando de um simpósio promovido pelo demandante, o que evidencia claramente um potencial viés. Ademais, essa população de neurologistas pode não ser representativa daquela que atende no SUS. Essa limitação pode ter superestimado a taxa de utilização da nova tecnologia, favorecendo a rasagilina.

Outra limitação que pode ter superestimado o impacto orçamentário provém da avaliação econômica previamente realizada que estimou os custos das diferentes alternativas de tratamento. Nessa análise, o fato de que um mesmo paciente pode estar em uso de mais de uma medicação concomitantemente não foi considerada. Entretanto, essa limitação parece ser minorada pelo fato de que mesmo em cenários extremos da análise de sensibilidade a rasagilina continuou mostrando economia de recursos.

5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por relatórios de recomendação das agências de avaliação de tecnologia em saúde da Austrália, Canadá e Inglaterra, com as seguintes conclusões:

- *Therapeutic Goods Administration* – Austrália (relatório de 2012): recomenda o uso de mesilato de rasagilina 1mg para o tratamento sintomático da DP, tanto em monoterapia quanto em associação com levodopa.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - Canadá (relatório de 2007): recomenda a não inclusão de mesilato de rasagilina 1mg no tratamento da DP, seja em monoterapia ou em associação com levodopa. Os motivos para tal recomendação é a ausência de ensaios clínicos comparando rasagilina com selegilina (representante mais antigo dos inibidores da MAOB) e maior custo do primeiro. No Brasil, o PCDT de doença de Parkinson do Ministério da Saúde e as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia não recomendam a selegilina como adjuvante da levodopa, devido à ausência de evidência de eficácia(3,13).



- *National Institute for Health and Care Excellence* – Inglaterra (relatório de 2006): recomenda inibidores da MAOB para o tratamento de pacientes com DP em associação com levodopa para controle da flutuação motora. Faz uma observação de que a evidência é mais convincente a favor da rasagilina em relação à eficácia e segurança.

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento para o tratamento da Doença de Parkinson. Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação. As alternativas terapêuticas para Doença de Parkinson identificadas no horizonte tecnológico em fevereiro de 2017 estão apresentadas no Quadro 1.

QUADRO 1 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA DOENÇA DE PARKINSON.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Indicação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovado para Doença de Parkinson
Ácido oxalacético (oxaloacetato)	Ativador AMPK (adenosina monofosfato proteína quinase)	Neuroprotetor	Via oral	Fase 2/3 concluída	-
Apomorfina (Apokyn®)	Agonista do receptor D1 e D2 da dopamina	Hipomobilidade e episódios “off” associados à Doença de Parkinson	Infusão subcutânea com bomba	Fase 4 em andamento	FDA (2004)
			Nasal em pó	Fase 2 concluída	-
			Tira de película fina sublingual	Fase 3 em andamento	-
Carbidopa e Levodopa (Duopa®)	Aminoácido aromático inibidor de descarboxilase e precursor metabólico da dopamina	Flutuações motoras	Suspensão entereal administrada por meio de bomba de infusão	Fase 4 concluída	FDA (2015)
			Infusão subcutânea com bomba	Fase 3 em andamento	-
Istradefylline (Nourist®)	Antagonista do receptor A2a de adenosina	Episódios “off” associados à Doença de Parkinson	Via oral	Fase 3 concluída	Japão (2013)
Melevodopa e Carbidopa (Sirio®)	Agonista da dopamina e inibidor de descarboxilase	Flutuações motoras	Via oral	Fase 3 concluída	Itália*



Mesilato de Safinamida (Xadago®)	Inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B)	Ajuda a repor os níveis de dopamina no cérebro	Via oral	Fase 3 concluída	EMA (2015)
Opicapone (Ongentys®)	Inibidor de catecol-O-metil-transferase	Flutuações motoras	Via oral	Fase 4 em andamento	EMA (2016)
Ropinirole (Adartrel®, Requip®)	Agonista seletivo da dopamina nos receptores D2 e D3	Melhora a função motora	Via oral	Fase 4 concluída	FDA(2008), Japão (2012), Canadá (2007), UE**
Todazenant	Antagonista seletivo do receptor A2a de adenosina	Flutuações motoras	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Zonisamida (Trerief®)	Inibidor da anidrase carbônica e inibidor da P-glicoproteína	Discinesia, habilidade de movimento	Via oral	Fase 4 em andamento	Japão (2009)

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrialsregister.eu.

Legenda: EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*U.S. Food and Drug Administration*).

Itália* - Autorização de uso e em comercialização na Itália. No entanto, o medicamento não está registrado na Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

UE**- Vários países da União Europeia têm o medicamento aprovado e em comercialização. No entanto, o medicamento não está registrado na EMA.

7. IMPLEMENTAÇÃO

Caso o mesilato de rasagilina para doença de Parkinson seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com Doença de Parkinson terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.



8. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Com base na melhor evidência disponível, é possível concluir que o mesilato de rasagilina é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com DP em uso de levodopa com complicações motoras. Essa conclusão é baseada em uma metanálise de 44 ensaios clínicos, 3 deles que avaliaram a rasagilina. Por meio de comparações indiretas, a rasagilina teve eficácia similar ao entacapona, tolcapona e bromocriptina, porém inferior ao pramipexol (alternativas disponíveis no SUS). Os desfechos de eficácia mais significativos foram a redução do período *off* ao longo do dia e a melhora na escala UPDRS. Os efeitos adversos, especialmente discinesia, foram maiores para todos os comparadores, exceto para a rasagilina, que foi semelhante ao placebo. As principais limitações da meta-análise apresentada pelo demandante foram o (1) potencial viés de publicação, que não foi adequadamente avaliado, (2) as comparações, em sua maioria, indiretas e (3) a heterogeneidade entre os estudos. As principais limitações dos estudos individuais incluídos na meta-análise foram o relato seletivo e o patrocínio da indústria farmacêutica.

O estudo econômico apresentado pelo demandante foi de custo-minimização, que está inadequado quando as comparações são indiretas. Um estudo de custo-efetividade pleno seria desejável. Como resultado, o uso da rasagilina representou uma redução de custo entre 57% a 78% entre os anos de 2017 a 2021, a depender do comparador escolhido. Esse resultado manteve-se favorável à nova tecnologia após análise de sensibilidade. O impacto orçamentário projetado é de uma economia de R\$ 184,45 milhões de recursos do SUS em 5 anos.

Outro aspecto relevante a ser considerado é a comodidade posológica. O paciente com DP faz uso de múltiplas medicações em várias tomadas ao longo do dia. A levodopa, por exemplo, chega a ser fracionada em até dez tomadas por dia. O pramipexol requer o uso em três tomadas diárias e a entacapona necessita ser utilizada junto com cada tomada de levodopa para ser efetiva. A rasagilina tem a vantagem de ser administrada uma única vez ao dia, o que facilita o gerenciamento do tratamento pelo paciente e pode aumentar a aderência.

Dessa forma, existe evidência de eficácia e segurança para o uso da rasagilina em associação à levodopa em pacientes com DP com complicações motoras. Por meio de comparações indiretas, a eficácia é comparável a maioria das alternativas disponíveis atualmente no SUS e está associada a menos efeitos adversos. Apresenta ainda a comodidade posológica como vantagem adicional. A análise econômica apresentada mostra que a incorporação desta nova tecnologia vai representar economia de recursos.



9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª reunião ordinária recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar favorável à incorporação.

10. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública deste relatório foi realizada entre os dias 12/04/2017 e 02/05/2017. Foram recebidas 42 contribuições, todas elas oriundas de pessoas físicas, 29 classificadas como experiência/opinião sobre o uso da rasagilina e 13 comentários referentes ao relatório de recomendação.

As contribuições foram avaliadas através das seguintes etapas: a) leitura das contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) categorização das unidades de significado. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

Das treze contribuições referentes ao parecer, duas foram oriundas de pacientes ou familiares e as restantes de profissionais da saúde. Doze foram favoráveis à recomendação e apenas uma foi contrária. Esta última levantou dúvidas apenas quanto ao custo da medicação e não em relação à sua eficácia. Enfatizou que havia benefício da incorporação, mas que deveria haver *“contrapartida da indústria farmacêutica correspondente no sentido de viabilizar os valores da droga para que seja acessível ao serviço público”*. Nas demais contribuições, foram citados cinco estudos, dois deles incluídos neste relatório e outros três que já haviam sido analisados, mas excluídos para fins deste relatório (uma revisão narrativa sobre o mecanismo de ação da medicação e dois estudos com a rasagilina para tratamento da DP inicial, situação que não foi o alvo deste relatório).

Das 29 contribuições recebidas como experiência/opinião em relação à medicação, 18 foram oriundas de profissionais da saúde e 11 de pacientes, familiares ou amigos. As características dos participantes estão sumarizadas na Tabela 15. Vinte e cinco concordaram totalmente e quatro concordaram parcialmente com a recomendação preliminar. Das concordâncias parciais, todas tinham o mesmo texto no comentário, que apenas relatam que a medicação é efetiva com ótimo perfil de segurança e comodidade posológica; por isso, não ficou claro o motivo de a concordância ser parcial. Alguns profissionais afirmaram que têm



experiência positiva com a medicação há bastante tempo; um deles diz usá-la há mais de 10 anos, quando a importava. As contribuições também ressaltam, no geral, o perfil de efeitos adversos favorável e a facilidade posológica (uma vez ao dia).

As contribuições da consulta pública corroboram o benefício da medicação, são favoráveis à incorporação e vão ao encontro das recomendações deste relatório.

TABELA 15. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES COMO PESSOA FÍSICA DA CONSULTA PÚBLICA POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO (N = 29).

Característica	Número absoluto (%)
Tipo de pessoa física	
Paciente	6 (20.7)
Familiar, amigo ou cuidador	4 (13.8)
Profissional de saúde	18 (62.1)
Interessado no tema	1 (3.4)
Sexo	
Feminino	15 (52)
Maculino	14 (48)
Faixa etária	
Menor 18	0 (0)
18 a 24	0 (0)
25 a 39	6 (21)
40 a 59	14 (48)
60 ou mais	9 (31)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	5 (17)
Sul	3 (10)
Sudeste	17 (59)
Centro-oeste	4 (14)

10.1 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que houve sustentação da recomendação inicial.



11. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes em sua 56ª reunião ordinária, no dia 07 de junho de 2017, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do mesilato de rasagilina em combinação com levodopa para o tratamento de doença de Parkinson com complicações motoras.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 262/2017.

12. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 27, de 02 de AGOSTO de 2017.

Torna pública a decisão de incorporar o mesilato de rasagilina em combinação com levodopa para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson com complicações motoras 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 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o mesilato de rasagilina em combinação com levodopa para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson com complicações motoras no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 148, do dia 03 de agosto de 2017, seção 1, pág. 114.



13. REFERÊNCIAS

1. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* junho de 2006;5(6):525–35.
2. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord.* junho de 2006;21(6):800–8.
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: doença de Parkinson. Portaria SAS/MS no. 228 de 10 de maio de 2010.
4. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 26 de maio de 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* março de 1992;55(3):181–4.
6. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl).* abril de 2008;115(4):409–15.
7. Carod-Artal FJ, Mesquita HM, Ziomkowski S, Martinez-Martin P. Burden and health-related quality of life among caregivers of Brazilian Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* novembro de 2013;19(11):943–8.
8. Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storm MV, Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* março de 2013;28(3):311–8.
9. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* maio de 2001;16(3):448–58.
10. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain J Neurol.* novembro de 2000;123 (Pt 11):2297–305.
11. Denny AP, Behari M. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1º de maio de 1999;165(1):18–23.
12. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology.* fevereiro de 1991;41(2 (Pt 1)):168–73.
13. Tosta da Silva ED, Rieder CR de M, Borges V, Correa Neto Y, colaboradores. Doença de Parkinson: recomendações. 1a edição. São Paulo: Omnifarma; 2010.
14. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, et al. Rasagiline



mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol.* dezembro de 2000;23(6):324–30.

15. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* fevereiro de 2005;62(2):241–8.

16. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet Lond Engl.* 12 de março de 2005;365(9463):947–54.

17. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Wheatley K, Gray R, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in parkinson s disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007166.