



Brasília, DF | fevereiro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Rivastigmina para o tratamento em indivíduos com doença de Parkinson e demência

1

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Relatório (patente)

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Revisão

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

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/ DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: RESULTADOS PARA DESFECHOS DE EFICÁCIA PRIORIZADOS, AVALIADOS EM 24 SEMANAS.	21
TABELA 2: RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À SEGURANÇA.....	22
TABELA 3. POSOLOGIAS E FREQUÊNCIAS DE UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E RECURSOS DE SAÚDE.	26
TABELA 4. CUSTEIO SEMESTRAL.....	27
TABELA 5. PROBABILIDADES DE MUDANÇA GLOBAL. EXTRAÍDO DE EMRE ET AL., 2004.	27
TABELA 6. DADOS DE MMSE E UTILIDADE ESTIMADA POR BRAÇO.	28
TABELA 7. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (CÁPSULA).	29
TABELA 8. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (ADESIVO).....	29
TABELA 9. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (SOLUÇÃO ORAL).	29
TABELA 10: MARKET SHARE ADOTADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO E DISPONÍVEIS NO SUS.	33
TABELA 11. CUSTEIO.	33
TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL, CONSIDERANDO SOMENTE CUSTOS DE AQUISIÇÃO (ANÁLISE PRINCIPAL – CÁPSULA, 100% DA POPULAÇÃO COM DEMÊNCIA).	34
TABELA 13. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL, CONSIDERANDO SOMENTE CUSTOS DE AQUISIÇÃO (ANÁLISE PRINCIPAL – ADESIVO, 100% DA POPULAÇÃO COM DEMÊNCIA).....	35
TABELA 14. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL, CONSIDERANDO SOMENTE CUSTOS DE AQUISIÇÃO (ANÁLISE PRINCIPAL – 44% CÁPSULA E 56% ADESIVO, 100% DA POPULAÇÃO COM DEMÊNCIA).	35
TABELA 15. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL, CONSIDERANDO SOMENTE CUSTOS DE AQUISIÇÃO (ANÁLISE ADICIONAL – CÁPSULA, 50% DA POPULAÇÃO COM DEMÊNCIA).	35
TABELA 16. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL, CONSIDERANDO SOMENTE CUSTOS DE AQUISIÇÃO (ANÁLISE ADICIONAL – ADESIVO, 50% DA POPULAÇÃO COM DEMÊNCIA).....	35
TABELA 17. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	36
TABELA 18. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL, CONSIDERANDO SOMENTE CUSTOS DE AQUISIÇÃO (ANÁLISE DE CENÁRIO – POPULAÇÃO DATASUS – CÁPSULA, 100% DA POPULAÇÃO COM DEMÊNCIA).....	36

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON.	12
QUADRO 2: FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA RIVASTIGMINA.	14
QUADRO 3: PREÇO E CUSTO ANUAL MÍNIMO DO TRATAMENTO COM RIVASTIGMINA NA DOENÇA DE PARKINSON COM DEMÊNCIA.	16
QUADRO 4. PERGUNTA PICOS (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO, OUTCOMES [DESFECHO] E STUDY TYPE [TIPOS DE ESTUDOS]).....	18
QUADRO 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DA RIVASTIGMINA VERSUS PLACEBO (GRADE).....	22
QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	31

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. ÁRVORE DE DECISÃO PARA COMPARAÇÃO RIVASTIGMINA + CUIDADO-PADRÃO VS. PLACEBO + CUIDADO-PADRÃO. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.	25
FIGURA 2. VALORES DE UTILIDADE POR GRUPO MMSE, E ALGORITMO PARA CÁLCULO. FONTE: ADAPTADO DE WILLIAN (2006) ²³	28
FIGURA 3 - DIAGRAMA DE TORNADO: (A) MUDANÇA CLÍNICA; (B) AVAQ.	30

Relatório preliminar

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	11
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	11
4.2	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA	11
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	13
5.2	PREÇO DA TECNOLOGIA	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	19
6.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	21
6.3	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS	22
6.4	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	24
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	24
7.1	AValiação ECONÔMICA	24
7.2	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	31
8.	ACEITABILIDADE	36
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	36
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	37
11.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	38
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	39
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	39
15.	REFERÊNCIAS	39
	APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA	44
	APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	50
	APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE	51
	APÊNDICE 4- CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	52
	APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	53
	APÊNDICE 6 – RESULTADOS ADICIONAIS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA	54

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da **rivastigmina** para o tratamento em indivíduos com doença de Parkinson e demência, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rivastigmina.

Indicação: Indivíduos com doença de Parkinson e demência.

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

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva que se caracteriza pela degeneração e perda de neurônios dopaminérgicos. Sintomas clássicos incluem bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural, embora possam apresentar sintomas neuropsiquiátricos e não motores. A DP afeta entre 100 e 200 a cada 100.000 indivíduos com mais de 40 anos e sua incidência aumenta rapidamente após os 60 anos. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes apresentem demência relacionada à DP. Para esta indicação específica não há tratamento medicamentoso disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, somente a rivastigmina está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para esta indicação.

Pergunta: Para pacientes com DP e demência, a rivastigmina é segura e eficaz em comparação com tratamento padrão + placebo?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase, LILACS e Cochrane Library. Somente um estudo atendeu aos critérios de seleção pré-estabelecidos e foi incluído na revisão sistemática. Para função cognitiva avaliada pelo Mini Exame do estado Mental, observou-se melhora de 0,8 ponto no grupo tratado com rivastigmina + cuidado padrão e declínio de 0,2 ponto no grupo que recebeu placebo + cuidado padrão (DM: 1,0; $p=0,03$). Os resultados foram corroborados pela escala ADAS-Cog, em que houve redução dos escores no grupo rivastigmina e discreto aumento no grupo placebo, o que representa melhora da função cognitiva para o primeiro grupo e declínio para o segundo (DM=2,90, $p<0,001$). No resultado do teste ADCS-CGIC, que traduz a gravidade global da doença, observou-se um maior percentual de pacientes com melhora no grupo rivastigmina + cuidado padrão, comparado ao placebo + cuidado padrão. Com relação aos desfechos de segurança, maior proporção de participantes no grupo rivastigmina + cuidado padrão apresentou eventos adversos comparado ao grupo placebo + cuidado padrão (83,7% vs. 70,9%, respectivamente; $p<0,01$), sendo que para ambos os grupos os eventos adversos mais frequentes (>10%) foram náuseas, vômitos e tremores para o grupo rivastigmina + cuidado padrão e náusea para o grupo placebo + cuidado padrão. Não foram identificadas diferenças entre os grupos para eventos adversos graves. Proporcionalmente, mais pacientes no grupo rivastigmina descontinuaram o tratamento (17,1% vs. 7,8%, respectivamente, valor de $p = 0,0054$ – calculado pelos autores do relatório). A qualidade da evidência foi baixa para os desfechos de eficácia e moderada para os de segurança.

Avaliação econômica (AE): A utilização de rivastigmina (cápsulas) resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 8 mil por paciente que apresentou melhora clínica, e de R\$ 25 mil por AVAQ. Ao considerar análises de outros cenários, observou-se que a utilização de rivastigmina em adesivo é custo-efetiva para o SUS (R\$ 39 mil por AVAQ), mas não a apresentação em solução oral (R\$ 100 mil por AVAQ).

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): A incorporação da rivastigmina elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (cápsula ou adesivo, respectivamente, R\$ 97.531.725 ou R\$ 158.978.534,22;

ambas as apresentações R\$ 131.941.938,13), considerando-se que 30% dos pacientes atualmente em uso de levodopa apresentam demência relacionada à DP. Em análises adicionais, foi considerado que 50% dos indivíduos com DP e demência apresentam doença de Alzheimer, e portanto, com acesso à tecnologia pelo SUS por este diagnóstico, além disso, foi avaliado o impacto orçamentário considerando, adicionalmente à premissa anterior, o custo da apresentação transdérmica. Na primeira análise, o impacto orçamentário reduziu para R\$ 48.765.860, ao passo que na segunda análise o impacto orçamentário reduziu para R\$ 79.489.264.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Não foram detectadas no horizonte tecnologias potenciais para compor o esquema terapêutico da doença de Parkinson e demência.

Recomendações internacionais: O *Scottish Medicines Consortium* não emitiu recomendação sobre a utilização de rivastigmina, uma vez que sua avaliação não foi solicitada pelo fabricante. As agências *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in*, *National Institute for Health and Care Excellence* e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde não avaliaram a tecnologia e, portanto, não estabeleceram recomendações formais acerca da utilização da rivastigmina.

Considerações finais: Pela avaliação de um ECR, sugere-se que o tratamento com rivastigmina promove melhora da função cognitiva nos participantes. Eventos adversos gerais e descontinuação por eventos adversos foram mais frequentes entre participantes tratados com rivastigmina. Identificou-se que o tratamento com rivastigmina pode ser custo-efetivo para o SUS, ao considerar o limiar para AVAQ, mas a sua incorporação resultaria em impacto orçamentário incremental em cinco anos. Deve-se considerar ainda a ausência de recomendação formal no PCDT da doença sobre tratamento medicamentoso para estes pacientes.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a chamada pública de número 41/2023 para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente durante o período de 10/11/2023 a 20/11/2023. No entanto, os inscritos não atendiam às especificidades da chamada. A Secretaria Executiva também realizou uma busca ativa para este tema, mas não conseguiu identificar um possível representante. Sendo assim, não houve participação.

Recomendação preliminar da Conitec: Ao 1º (primeiro) dia do mês de fevereiro de 2024, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da rivastigmina para o tratamento em indivíduos com doença de Parkinson e demência.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença de Parkinson (DP), uma condição neurodegenerativa e progressiva, se caracteriza pela degeneração e perda de neurônios dopaminérgicos, por mecanismos ainda não elucidados. Alguns potenciais fatores de risco são genéticos, idade avançada, exposições ocupacionais (por exemplo, pesticidas, herbicidas, metais pesados), fatores dietéticos e peso corporal.¹⁻⁴

As pessoas com DP geralmente apresentam sinais e sintomas clássicos, descritos como "parkinsonismo", que incluem bradicinesia (movimentos lentos), rigidez, tremor de repouso (tremores) e instabilidade postural (perda de equilíbrio).⁵ Embora a DP seja amplamente conhecida pelo comprometimento motor, a síndrome engloba diversos sintomas neuropsiquiátricos e não motores, que podem surgir tanto antes dos motores, quanto durante a evolução da DP. Entre os sintomas não motores, podemos citar: dor, ansiedade, depressão, declínio cognitivo, hipotensão postural, constipação, distúrbio comportamental do sono, gastroparesia, entre outros.^{3,5,6} Por se tratar de uma doença progressiva, a condição geralmente evolui, ocasionando incapacidade grave após 10 a 15 anos, com prejuízos significativos na qualidade de vida dos pacientes e dos cuidadores.

A DP é a segunda condição neurodegenerativa mais comum, após a Doença de Alzheimer, afetando entre 100 e 200 a cada 100.000 indivíduos com mais de 40 anos. A DP é infrequente em indivíduos mais jovens, acometendo cerca de 1% da população com mais de 60 anos de idade, contudo, sua incidência aumenta rapidamente após os 60 anos, com uma idade média de 70,5 anos no diagnóstico.^{3,5} Um estudo epidemiológico brasileiro, conduzido na cidade de Bambuí, revelou 7,2% de prevalência de parkinsonismo por 100 indivíduos com idade \geq 64 anos. Neste estudo brasileiro, diferentemente de estudos internacionais, não houve predominância da prevalência em homens.^{7,8}

A demência é uma condição clínica frequente entre os pacientes com doença de Parkinson, com uma prevalência média de 30% observada em estudos transversais. As manifestações clínicas caracterizam-se por lentidão cognitiva, déficits de atenção e de memória, acompanhados por sintomas comportamentais (tais como, alucinações, delírios e apatia). A demência associada à doença de Parkinson ocasiona uma redução da qualidade de vida reduzida tanto para os pacientes, quanto para os seus familiares e cuidadores⁹⁻¹¹.

4.2 Diagnóstico da doença

Há consenso na literatura sobre a ausência de teste ou exame para identificação da DP, e o diagnóstico é predominantemente clínico. De acordo com a Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Parkinson, o diagnóstico se dará pela presença de lentificação dos movimentos associada a um critério necessário e três critérios de suporte positivos. Esses critérios foram propostos pelo Banco de Cérebro da Sociedade de Parkinson do Reino Unido e podem ser vistos no **Quadro 1**.

Quadro 1: Critérios de diagnóstico da Doença de Parkinson.

Critérios necessários para diagnóstico de DP	
Bradicinesia e pelo menos um dos sintomas: Rigidez muscular Tremor de repouso (4 a 6 hertz) avaliado clinicamente	
Critérios negativos para DP (sugestivos de outras formas de parkinsonismo)	
História de acidente vascular cerebral (AVC) de repetição; História de trauma craniano grave; História definida de encefalite; Crises oculogíricas; Tratamento prévio com neurolépticos; Remissão espontânea dos sintomas; Quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos; Paralisia supranuclear do olhar;	Sinais cerebelares; Sinais autonômicos precoces; Demência precoce; Liberação piramidal com sinal de Babinski; Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante; Resposta negativa a altas doses de levodopa; Exposição ao metilfeniltetrapiridínio (MPTP).
Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP	
Início unilateral; Presença do tremor de repouso; Doença progressiva; Persistência da assimetria dos sintomas;	Boa resposta à levodopa; Presença de discinesias induzidas por levodopa; Resposta a levodopa por 5 anos ou mais; Evolução clínica de 10 anos ou mais.

Legenda: DP: Doença de Parkinson

Embora esses critérios tenham sido propostos, ressalta-se que a apresentação da doença é heterogênea e multifacetada, de modo que sintomas não motores também podem ocorrer concomitantemente.² É importante que parkinsonismo secundário seja excluído e que o diagnóstico seja revisto periodicamente, reconsiderando-o caso surjam características atípicas.^{5,12} Exames de imagem como ressonância magnética e tomografia computadorizada não devem ser utilizados rotineiramente para avaliação diagnóstica da DP.¹²

4.3 Tratamento recomendado

Segundo o PCDT da Doença de Parkinson, o principal objetivo do tratamento consiste na redução da progressão da doença e no controle de sintomas. Até o momento da publicação do PCDT, neuroproteção ou modificação do curso clínico da doença eram metas ainda não atingidas pelos tratamentos disponíveis, de modo que se apresenta apenas o tratamento preconizado para controle de sintomas. Diferentes medicamentos com essa finalidade são disponibilizados pelo SUS, e a escolha do medicamento deverá considerar o estágio da doença, tipos de sintomas apresentados, presença de efeitos colaterais, idade, medicamentos em uso e custo¹³. No presente relatório focou-se no tratamento medicamentoso, embora a abordagem cirúrgica e o tratamento não medicamentoso também tenham sido mencionados.

Para pacientes com doença avançada, é provável que sejam necessários diversos antiparkinsonianos para controlar as complicações da doença. A levodopa é o medicamento mais eficaz em fases avançadas da DP, e as complicações motoras decorrentes de seu uso prolongado podem ser controladas com o uso de medicamentos como bromocriptina, cabergolina, pramipexol, entacapona e amantadina¹³.

Na diretriz do *National Institute for Healthcare Excellence* (NICE), publicada em 2017, recomenda-se que a levodopa seja ofertada a pacientes com DP em estágio inicial que apresentem sintomas motores que impactam negativamente a qualidade de vida. Pode-se considerar a utilização de inibidores da MAO, agonistas de dopamina ou levodopa em pacientes que apresentem sintomas motores sem impacto na qualidade de vida. Derivados de não ergolina não devem ser considerados em primeira linha de tratamento. Para pacientes que evoluem com discinesia ou flutuações motoras em doses ótimas de levodopa, o tratamento adjuvante com inibidor da MAO ou da catecol-O-metiltransferase (COMT) associado à levodopa deve ser considerado. Na escolha de agonistas de dopamina, deve-se considerar a utilização de um derivado de não ergolina; caso o indivíduo apresente discinesia ou flutuações motoras em dose ótima de levodopa e cujos sintomas não tenham sido controlados com derivado de não ergolina, pode-se considerar o uso de um derivado de ergolina. Amantadina deve ser considerada somente se a discinesia não for adequadamente controlada por meio da terapia existente; e anticolinérgicos não devem ser utilizados para pacientes com discinesias e flutuações motoras. Essa diretriz cita ainda o uso da rivastigmina para pacientes com DP e demência. Na diretriz há ainda recomendações para o controle de impulsos e gerenciamento de sintomas não motores, além de abordagens não medicamentosas para o controle da doença ⁴.

Nas diretrizes canadenses da Doença de Parkinson recomenda-se que, para o tratamento da DP em estágios iniciais, pode-se incluir levodopa para o tratamento de sintomas na menor dose possível para prevenir complicações. Agonistas de dopamina e inibidores da MAO também podem ser prescritos para controle de sintomas, mas medicamentos derivados da ergolina e anticolinérgicos não são recomendados em primeira linha de tratamento. No caso de pacientes com DP avançada, indica-se a utilização de terapia associada a levodopa para aqueles que desenvolverem discinesia ou flutuações motoras apesar do tratamento em doses ótimas de levodopa. Inibidores da MAO e da COMT podem ser considerados para o reduzir o tempo “off” em pacientes com flutuações motoras, enquanto agonistas de dopamina como pramipexol, ropinirol e rotigotina podem ser utilizados para tratamento de complicações motoras. Adicionalmente, indica-se que levodopa de liberação continuada seria uma opção para melhoria de *wearing-off* e amantadina é recomendada para o tratamento de discinesia ¹⁴.

No PCDT vigente não há um algoritmo de tratamento e nem recomendação para tratamento de demência no indivíduo com DP.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

As informações sobre a rivastigmina são apresentadas a seguir.

A **rivastigmina** é um inibidor seletivo da colinesterase cerebral. As alterações patológicas na demência envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam da base do cérebro anterior até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias são conhecidas por estarem envolvidas na atenção, no aprendizado e na memória e em outros processos cognitivos. Acredita-se que a rivastigmina, um inibidor seletivo da acetil e butirilcolinesterase cerebral do tipo carbamato, facilita a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada por

neurônios colinérgicos funcionalmente intactos ¹⁵.

Atualmente, a rivastigmina está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson. Mais informações são apresentadas no quadro abaixo ¹⁵.

Quadro 2: Ficha com a descrição técnica da rivastigmina.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rivastigmina, hemitartrato de rivastigmina, hidrogenotartarato de rivastigmina
Apresentação *	<ul style="list-style-type: none">• Cápsula dura com 1,5 mg de rivastigmina – caixas com 14, 15, 28, 30, 56, 90*, 450*, 490* cápsulas.• Cápsula dura com 3 mg de rivastigmina – caixas com 14, 28, 30, 56, 60, 90*, 450*, 490* cápsulas.• Cápsula dura com 4,5 mg de rivastigmina – caixas com 28 e 30.• Cápsula dura com 6 mg de rivastigmina – caixas com 28 e 30.• Solução oral 2 mg/mL frasco x 120 mL + seringa dosadora.• Adesivo transdérmico 9 mg com sache x 3 (4,6mg / 24h); x7; x15; x30; x60.• Adesivo transdérmico 18 mg com sache x 7 (9,5mg / 24h); x15; x30; x60.• Adesivo transdérmico 27 mg com sache x 7 (13,3mg / 24h); x15; x30; x60.
Detentor do registro	Medicamento sem patente
Fabricante	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A CIMED INDUSTRIA S.A CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. EMS S/A EMS SIGMA PHARMA LTDA GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A GERMED FARMACEUTICA LTDA INSTITUTO BIOQUÍMICO INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA INSTITUTO VITAL BRAZIL S/A LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA LABORVIDA LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A UNITED MEDICAL LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	O medicamento é indicado para: - Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com doença de Parkinson e demência
Posologia e forma de Administração	<p><u>Dose inicial</u> 1,5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que são reconhecidamente sensíveis aos efeitos de medicamentos colinérgicos devem iniciar o tratamento com dose de 1 mg, duas vezes ao dia.</p> <p><u>Ajuste de dose</u> A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes ao dia. Se essa dose for bem tolerada após pelo menos 2 semanas de tratamento, a mesma pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes ao dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e então para 6 mg, duas vezes ao dia também devem estar baseados em boa tolerabilidade à dose atual e podem ser considerados após um mínimo de 2 semanas de tratamento naquele nível de dose.</p> <p><u>Dose de manutenção</u> 1,5 mg a 6 mg, duas vezes ao dia; para atingir o benefício terapêutico máximo, os pacientes devem ser mantidos na dose bem tolerada mais elevada.</p> <p><u>Dose máxima diária recomendada</u> 6 mg duas vezes ao dia</p>

Patente

Não há documentos patentários relacionados ao produto, porém foram encontradas 4 patentes relacionadas a formulação: BR112012017168 2; BR112013014616 8; BR112015005117 0 e BR112017022478 0. [1].

Inclusive, foram encontrados registros válidos na Anvisa desse princípio ativo, fabricado por dois diferentes laboratórios.[2]

Fonte: Bula do medicamento rivastigmina (EXELON®), registrada na Anvisa ¹⁵. **Legenda:** * Outras formas farmacêuticas estão registradas no Brasil, como solução oral e adesivo transdérmico, que não são alvo de avaliação deste relatório de avaliação. **Embalagem hospitalar. [1] Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acessado em janeiro de 2024. [2] Anvisa [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8053>. Acessado em janeiro de 2024.

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi extraído e adaptado da bula registrada na Anvisa ¹⁵:

Rivastigmina está contraindicada em casos de paciente com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou aos excipientes da fórmula.

Advertências e precauções:

O tratamento deve sempre ser iniciado com a dose de 1,5 mg, duas vezes ao dia, e ser ajustado à dose de manutenção do paciente. Se o tratamento for interrompido por mais do que três dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária a fim de se minimizar a possibilidade de reações adversas (por exemplo, vômitos graves).

Distúrbios gastrintestinais tais como náusea, vômito e diarreia podem ocorrer no início do tratamento e/ou no aumento da dose. Eles podem ser amenizados com a redução de dose. Em alguns casos, o uso de rivastigmina foi descontinuado.

Pacientes que apresentam sinais ou sintomas de desidratação resultante de vômitos ou diarreia prolongada podem ser controlados com hidratação intravenosa e redução da dose ou descontinuação, se reconhecidos e tratados prontamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Pacientes com doença de Alzheimer podem perder peso durante o tratamento com inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina. O peso dos pacientes deve ser monitorado durante a terapia com rivastigmina.

Pacientes com peso corporal abaixo de 50 kg podem apresentar mais reações adversas e podem ser mais propícios a descontinuar o tratamento por causa dos eventos.

Assim como outros colinomiméticos, deve-se ter cuidado ao utilizar rivastigmina em pacientes com doença do nódulo sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial e bloqueio atrioventricular).

A estimulação colinérgica pode causar aumento da secreção ácido-gástrica e pode também exacerbar obstrução urinária e precipitar convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar pacientes predispostos a essas patologias.

Como com outros colinomiméticos, rivastigmina deve ser utilizada com precaução em pacientes que já tiveram crises asmáticas ou alguma doença de obstrução pulmonar.

Como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode induzir ou exacerbar os sintomas extrapiramidais. Em pacientes com demência associada à doença de Parkinson que foram tratados com rivastigmina cápsulas, agravamento dos sintomas parkinsonianos, em particular tremor, foram observados.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significativa podem apresentar mais reações adversas. A dosagem de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser monitorada de perto.

Este medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Eventos adversos: As reações adversas relatadas mais comumente são gastrointestinais, incluindo náuseas e vômitos, especialmente durante a titulação. Os pacientes dos estudos clínicos foram mais suscetíveis às reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

5.2 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) ¹⁶ e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) ¹⁷. No BPS, foram considerados os menores preços de compras públicas, praticados em pregões, contemplando o SIASG (período de 02/10/2021 a 02/04/2023). Na CMED, foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%) encontrado para a rivastigmina (lista publicada em 21/03/2023) ¹⁷.

Quadro 3: Preço e custo anual mínimo do tratamento com rivastigmina na doença de Parkinson com demência.

Apresentação **	Preço mínimo em compras pelo SIASG por cápsula, frasco ou adesivo	Custo anual mínimo do tratamento considerando compras públicas [†]	CMED – PMVG 18% por cápsula, frasco ou adesivo	Custo anual do tratamento considerando CMED – PMVG 18% [†]
Cápsula dura com 1,5 mg de rivastigmina	R\$ 0,48	-	R\$ 3,13	-
Cápsula dura com 3 mg de rivastigmina	R\$ 1,03	-	R\$ 3,59	-
Cápsula dura com 4,5 mg de rivastigmina	R\$ 1,29	R\$ 941,17	R\$ 4,07	R\$ 2.971,11
Cápsula dura com 6 mg de rivastigmina	R\$ 1,27	-	R\$ 4,16	-
Solução oral 2 mg/mL frasco x 120 mL	R\$ 269,70	R\$ 3691,52	R\$ 328,88	R\$ 4501,54
Adesivo transdérmico 9 mg	R\$ 3,43	-	R\$ 9,26	
Adesivo transdérmico 18 mg	R\$ 3,96	R\$ 1445,4	R\$ 9,56	R\$ 3489,4
Adesivo transdérmico 27 mg	R\$ 7,80		R\$ 10,79	

Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; NA: Não aplicável; PMVG: Preço máximo de venda ao governo.
[†]Para a estimativa foi considerado o uso da dose máxima de 9 mg/dia, portanto, os cálculos foram feitos para as apresentações usuais

de cápsula dura (4,5 mg) e adesivo transdérmico (18 mg – equivalente a 9,5 mg/dia). **Considerado o preço da caixa com 30 comprimidos pela disponibilidade de PMVG 18%.

Relatório preliminar

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Com o objetivo de balizar uma busca estruturada na literatura médica foi elaborada uma pergunta de pesquisa de acordo com a estratégia PICOS, como se apresenta abaixo.

Pergunta de pesquisa: “Para pacientes com DP e demência, a rivastigmina é segura e eficaz em comparação com cuidado-padrão + placebo?”

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no quadro abaixo. Maiores informações sobre o processo metodológico deste PTC estão disponibilizadas no **Apêndice 1**.

Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfecho] e study type [tipos de estudos]).

População	Pacientes com DP e demência
Intervenção (tecnologia)	Rivastigmina cápsula 1,5 mg a 6 mg, duas vezes ao dia
Comparação	Cuidado-padrão + placebo
Desfechos (Outcomes)	Primários: Escala UPDRS (score total e subcores (i.e., I e IV, respectivamente, estado mental, comportamento e humor; e complicações da terapia); Miniexame do Estado Mental (Mini-Mental) - total; <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA) - total. Secundários: Qualidade de vida (preferencialmente pela escala PDQ39); Eventos adversos (gerais, graves e descontinuação por eventos adversos); Subescala para função cognitiva do <i>Alzheimer’s Disease Assessment Scale</i> (ADAS-cog); Melhora clínica, avaliada pela escala <i>Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Clinician’s Global Impression of Change</i> (ADCS-CGIC)
Tipo de estudo (Study type)	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas

Assim, apenas 1 registro foi incluído¹⁸, referente a um ECR (apêndice 2 e 3). O estudo de fase 3 do grupo de Emre (2004) foi randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, com duração de 24 semanas. Os 541 participantes foram randomizados para receber

rivastigmina 3 a 12 mg por dia (n=362) ou placebo (n=179) (manutenção da dose máxima tolerada).

O estudo EXPRESS comparou rivastigmina oral + cuidado-padrão a placebo + cuidado-padrão, sendo os resultados de eficácia e segurança comparativos reportados em um artigo. Embora um estudo de extensão tenha sido identificado, ele não atendeu aos critérios de inclusão, dado que não apresentava grupo comparador (i.e., todos os pacientes passaram a receber o tratamento ativo) ¹⁸.

A média de idade dos participantes foi de 72,7 anos, com maior presença de participantes caucasianos, do sexo masculino. A maioria estava em tratamento com levodopa e agonistas dopaminérgicos e cerca de 30% faziam uso de antipsicóticos e antidepressivos. A média de tempo desde o diagnóstico de DP foi de 9 anos e de demência de 1 anos. Maiores informações estão disponibilizadas no apêndice 4.

Os desfechos primários avaliados foram os seguintes: pontuações na sub-escala cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer ADAS-Cog.e na escala ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change*) na semana 24. Essas avaliações foram conduzidas de forma independente entre si e de outras avaliações clínicas e motoras.

Por meio da sub-escala cognitiva ADAS-cog avaliam-se aspectos como a capacidade de orientação, memória, linguagem, estruturação espaço temporal e praxia. Os escores variam entre 0 e 70, com pontuações mais altas relacionadas a incapacidade mais severa. A escala ADCS-CGIC consiste de sete pontos atribuíveis na linha de base e após o tratamento. Uma pontuação de 1 indica melhoria pronunciada e 7 piora pronunciada.

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente, profissionais de saúde, serviços e sistema de saúde, segundo especialistas que participaram de reunião de escopo, o que é condizente com diretrizes nacionais ¹³ e internacionais ^{4,14} bem como estudos que investigaram o medicamento de interesse.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O foco deste relatório foram as avaliações dos participantes, durante o período de tratamento, pelas escalas de função cognitiva; progressão da doença e qualidade de vida. As escalas utilizadas no estudo foram as seguintes: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS* (score total e subescores de estado mental, comportamento e humor [parte I] e complicações da terapia [parte IV]), Mini-Exame do Estado Mental (Mini Mental; MEEM), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog)*, *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change (ADCS-CGIC)*, além dedados de qualidade de vida (preferencialmente pela escala PDQ39).

Cumpreressaltar que não foram reportados resultados de função cognitiva avaliada pela escala MoCA e de qualidade de vida, independentemente da escala de avaliação considerada.

A seguir serão apresentados os resultados para cada escala de forma separada.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS

Não foram reportados os escores totais obtidos na UPDRS, seja total ou para as subescalas I e IV. O estudo reporta apenas que não foi identificada diferença entre os grupos quanto aos escores na parte III do UPDRS (avaliação da função motora, $p=0,83$), não priorizada pelos especialistas.

MiniMental (total)

Observou-se melhora média de 0,8 ($\pm 3,8$) ponto no grupo rivastigmina + cuidado padrão e declínio de 0,2 ($\pm 3,5$) ponto no grupo placebo + cuidado padrão, com diferença significativa entre os grupos (DM: 1,0; $p=0,03$)¹⁸.

ADAS-Cog (total)

Observou-se, na semana 24, melhora média de 2,1 ($\pm 8,2$) pontos na escala *ADAS-cog* no grupo que recebeu tratamento com rivastigmina (dose média de 8,6 mg/dia) + cuidado padrão e discreta piora no grupo placebo + cuidado padrão (média de 0,7 $\pm 7,5$) (DM=2,90, $p<0,001$). Isso representa uma melhoria da função cognitiva para o primeiro grupo de 8,8% e declínio de 2,9% para o segundo (diferença absoluta de 11,7%)¹⁸.

ADCS-CGIC

As variações médias nas pontuações da escala ADCS-CGIC em 24 semanas foram 3,8 $\pm 1,4$ para o grupo que recebeu rivastigmina e de 4,3 $\pm 1,5$ para o grupo placebo. Para este instrumento, a depender da magnitude da variação, os pacientes são categorizados em sete possíveis níveis de resposta, são eles: resposta positiva acentuada; moderada; melhora mínima; sem mudanças; piora acentuada, moderada ou mínima piora.

Nesse caso, um maior número de pacientes do grupo que recebeu rivastigmina obteve um desfecho favorável em relação aos do grupo que recebeu placebo ($p=0,007$).

Em análise detalhada do total dos participantes que perceberam alguma melhora, 40,8% deles faziam parte do grupo que recebeu rivastigmina em comparação a 29,7% do grupo placebo ($p=0,02$). Em relação à significância clínica dos resultados, categorizada como resposta positiva acentuada ou moderada, observou-se que 19,8% dos pacientes no grupo rivastigmina apresentaram melhora significativa em comparação a 14,5% do grupo placebo.

Por fim, mais pacientes no grupo placebo perceberam piora nos sintomas (42,5%) em relação ao grupo tratado com rivastigmina (33,7%).

Os resultados de eficácia podem ser observados na

Tabela 1.

Tabela 1: Resultados para desfechos de eficácia priorizados, avaliados em 24 semanas.

Estudo	Alternativa*	N	Média	DP	DM	Valor p	IC95%
Mudança no escore total UPDRS parte III							
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸ .	Rivastigmina VO	335	NR	NR	NR	0,83	NR
	Placebo	166	NR	NR	NR		
Mudança no escore total Mini-Mental							
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸ .	Rivastigmina VO	335	0,8	3,8	1,0	0,03	NR
	Placebo	166	-0,2	3,5			
Mudança no escore ADCS-CGIC							
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸ .	Rivastigmina VO	329	3,8	1,4	0,5	0,007	NR
	Placebo	165	4,3	1,5			
Mudança no escore ADAS-cog							
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸ .	Rivastigmina VO	329	-2,1	8,2	2,90	<0,001	NR
	Placebo	161	0,7	7,5			
Estudo	Alternativa	n pts com evento ^a	N pts total ^a	% com evento	Valor de p		
Probabilidades de melhora global do ADCS-CGIC							
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸	Rivastigmina VO	329	134	40,8	NR		
	Placebo	161	48	29,7	NR		

Legenda: IC: intervalo de confiança; n ou N: número; NR: não reportado; VO: via oral; VS: versus. *Ambos os braços receberam cuidado padrão associado. Nota: a – Calculado pelos autores do relatório com base nos percentuais reportados no estudo.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis, priorizaram-se, nesse relatório, os desfechos de segurança.

Com relação aos desfechos de segurança, maior proporção de participantes no grupo rivastigmina + cuidado padrão apresentou eventos adversos comparado ao grupo placebo + cuidado padrão (83,7% vs. 70,9%, respectivamente; $p < 0,001$), sendo que para ambos os grupos os eventos adversos mais frequentes (>10%) foram náuseas, vômitos e tremores para o grupo rivastigmina + cuidado padrão e náusea para o grupo placebo + cuidado padrão. No que diz respeito aos eventos adversos graves, não foi observada diferença estatisticamente significativa: 13,0% no grupo rivastigmina + cuidado padrão e 14,5% no grupo placebo + cuidado padrão ($p = 0,69$)¹⁸.

Descontinuação por eventos adversos foi mais frequente em pacientes no grupo rivastigmina + cuidado padrão (17,1%) comparado ao grupo placebo + cuidado padrão (7,8%), valor de $p = 0,0054$ – calculado pelos autores do relatório. Os eventos que mais contribuíram para

descontinuação prematura do estudo foram a ocorrência de tremores, náuseas e vômitos ¹⁸.

Os resultados de segurança podem ser observados na Erro! Autoreferência de indicador não válida..

Tabela 2: Resultados para desfechos relativos à segurança.

Estudo	Time-point	Alternativa	N pts total	n pts com evento	% com evento	Valor de p
Descontinuação de tratamento devido a evento adverso						
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸	24 semanas	Rivastigmina VO	362	62	17,1	NR
		Placebo	179	14	7,8	
Pacientes com evento adverso grave						
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸	24 semanas	Rivastigmina VO	362	47	13,0	0,69
		Placebo	179	26	14,5	
Pacientes com evento adverso						
EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸	24 semanas	Rivastigmina VO	362	303	83,7	<0,001
		Placebo	179	127	70,9	

Legenda: n ou N: número; NR: não reportado.

6.3 Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no Quadro 5. Em resumo, a qualidade da evidência para a comparação rivastigmina vs. placebo variou de baixa a moderada.

Para os desfechos de eficácia (UPDRS-III, escores de Mini-Mental e ADAS-Cog), a qualidade geral da evidência foi baixa, com redução em dois níveis devido ao risco de viés do estudo e à imprecisão.

Para desfechos de segurança (eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos), a qualidade da evidência foi moderada, com redução em um nível pelo fato de o estudo apresentar ‘algumas preocupações’ na avaliação do risco de viés. Cabe destacar que este resultado deve ser considerado com cautela, uma vez que o corpo de evidências para essa comparação foi composto por um único estudo.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência da rivastigmina versus placebo (GRADE).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rivastigmina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
UPDRS III												

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rivastigmina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	grave ^b	O estudo reporta apenas que não foi identificada diferença entre os grupos quanto aos escores na parte III do UPDRS (p=0,83).				⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Mini mental

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	Observou-se melhora de 0,8 pontos no grupo rivastigmina e declínio de 0,2 pontos no grupo placebo, com diferença significativa entre os grupos (DM: 1,0; p=0,03).				⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	--	--	--	---------------	---------

ADAS-Cog

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	Observou-se redução dos escores da escala ADAS-Cog para rivastigmina e discreto aumento para placebo, o que representa melhoria da função cognitiva para o primeiro grupo e declínio para o segundo (DM=2,90, p<0,001).				⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	--	--	--	---------------	---------

Eventos adversos gerais

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	303/362 (83.7%)	127/179 (70.9%)	não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	---------------	--	------------------	------------

Eventos adversos graves

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	47/362 (13.0%)	26/179 (14.5%)	não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	---------------	--	------------------	------------

Descontinuação por eventos adversos

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	62/362 (17.1%)	14/179 (7.8%)	não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	---------------	---------------	--	------------------	---------

Explicações

- Risco de viés avaliado pela ferramenta ROB2 revelou algumas preocupações: i) ausência de informação de desvios da intervenção pretendida, e/ou ii) ausência de citação de um protocolo registrado a priori para avaliação de potencial reporte seletivo de resultados.
- Não apresentou os dados de desvio-padrão das médias de redução do UPDRS III nem os intervalos de confiança das diferenças médias
- Ao considerar o DP, as medidas atravessam o limiar de significância clínica (DM de 1).

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos sugerem que a rivastigmina + cuidado padrão proporciona melhora da função cognitiva de acordo com avaliações feitas pelas escalas Mini Mental e ADAS-Cog quando comparado ao placebo + cuidado padrão. Entretanto, uma maior proporção de pacientes apresentou eventos adversos gerais que incluíram náuseas, vômitos e piora dos tremores. Apesar disso, não houve piora da função motora, conforme avaliado pela parte III da escala UPDRS. Destaca-se que uma vez que o estudo não restringiu eventos adversos para reações adversas ao tratamento, é possível que a piora dos tremores se refira à inefetividade terapêutica, portanto, duplamente considerada em eficácia e segurança.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Essa AE tem por objetivo analisar, na perspectiva do SUS, a relação de custo-efetividade decorrente da comparação entre os tratamentos com rivastigmina + cuidado-padrão e placebo + cuidado-padrão para o tratamento de pacientes com DP e demência.

Foi elaborada uma análise de custo-efetividade no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

Atualmente, não há recomendação no PCDT da doença de Parkinson sobre a utilização de medicamentos para o tratamento de demência em pacientes com a doença. Entre os inibidores da colinesterase, a rivastigmina é o único medicamento com indicação em bula para o tratamento desta condição.

Diante da escassez de dados (probabilidades de transição entre diferentes estados de saúde atreladas à melhora clínica para pacientes com DP), somente foi possível elaborar uma árvore de decisão para determinar os custos incrementais por paciente adicional que apresentasse melhora clínica e por anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ).

Os parâmetros utilizados neste modelo foram extraídos do estudo de Emre *et al.*, 2004, único estudo incluído na revisão sistemática, com tempo de acompanhamento de 24 semanas. Entretanto, identificou-se um estudo de extensão deste ensaio clínico com 48 semanas de seguimento¹⁹. Dessa maneira, o horizonte temporal considerado na análise foi de 48 semanas. Embora esta seja uma doença de caráter crônico, não foi possível contemplar horizontes temporais mais longos, uma vez que 48 semanas foi o tempo máximo de avaliação dos desfechos. Ademais, segundo opinião de especialistas, não há plausibilidade em pressupor que a eficácia dos tratamentos se mantém ao longo do tempo. Assim, devido ao curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto.

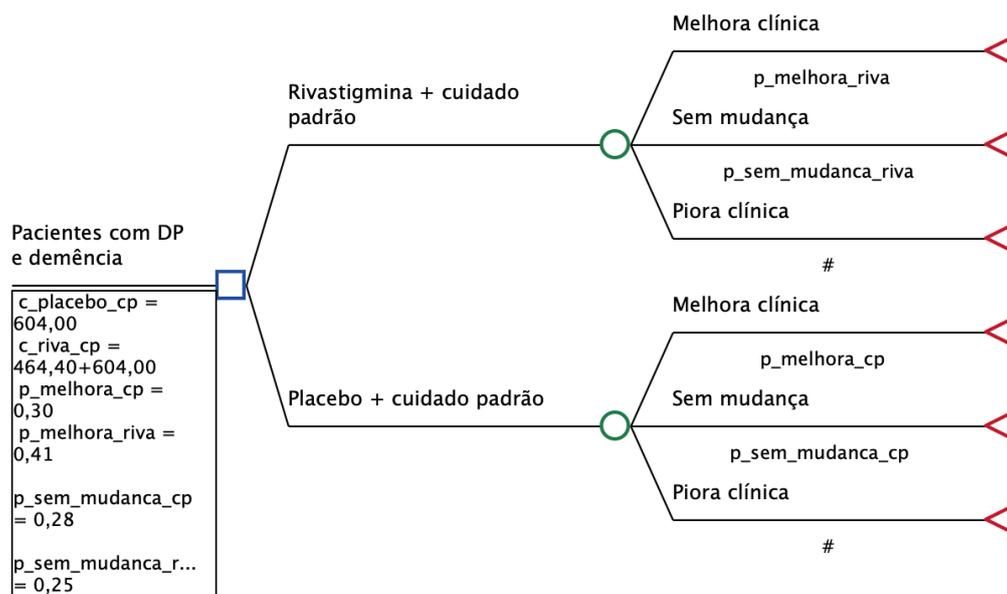


Figura 1. Árvore de decisão para comparação rivastigmina + cuidado-padrão vs. placebo + cuidado-padrão. Fonte: Elaboração própria.

Para a população, foram considerados indivíduos com DP e demência no Sistema Único de Saúde. Considerando que as doses dos medicamentos não dependem das características clínicas dos pacientes (peso ou presença de comorbidades, por exemplo), não foram estabelecidos parâmetros médios. Cabe ressaltar, entretanto, que os resultados foram observados para pacientes com média de idade de 72,8 anos, com duração média da DP de 8,7 anos e tempo de diagnóstico de demência relacionada à DP de 1,1 anos

Em relação ao consumo de recursos, foram considerados os custos de aquisição dos medicamentos (rivastigmina cápsula 8,6 mg/dia) e os custos do cuidado-padrão. Em análises de sensibilidade, consideraram-se os custos da rivastigmina em apresentações transdérmica e solução oral.

De acordo com a bula do medicamento rivastigmina, a dose inicial de tratamento é de 1,5 mg, duas vezes ao dia. Se essa dose for bem tolerada, aumentos subsequentes podem ser realizados (dose máxima de 6 mg/2x dia). A dose de manutenção corresponde a 1,5 mg a 6 mg, duas vezes ao dia. No estudo de Emre *et al.*, 2004, a dose média na fase de escalonamento foi de 8,6 mg por dia, a qual permaneceu estabilizada na fase de manutenção. Em função da grande variação de doses, optou-se por utilizar esses valores médios no modelo econômico. Destaca-se que as possíveis variações nessa dose também foram simuladas em análises de sensibilidade, cujos resultados estão apresentados neste relatório.

Cabe ressaltar que os pacientes poderiam estar utilizando outros medicamentos para o tratamento da DP e que, neste caso, a adição da rivastigmina tem como objetivo específico o tratamento da demência relacionada à DP e não são esperadas alterações nas doses dos demais medicamentos. Considerando-se a indisponibilidade de dados quanto ao tratamento e utilização de recursos por pacientes com DP, adotou-se o pressuposto de que o cuidado-padrão seria composto de tratamento com levodopa/carbidopa (mais frequentemente utilizados por pacientes com DP) e um agonista de dopamina e consultas com médico e equipe multiprofissional.

Para estimativa das doses dos medicamentos, pressupôs-se que levodopa/carbidopa, amantadina e bromocriptina seriam utilizadas nas doses máximas indicadas em bula. Para pramipexol, considerou-se a dose média utilizada por pacientes com DP em estágio avançado do estudo de Poewe et al., 2007²⁰. Devido à ausência de dados nacionais, optou-se pela escolha da distribuição de uso dos agonistas de dopamina, conforme se segue: pramipexol, 45%; amantadina, 45%; e bromocriptina, 10%. A justificativa para considerar menor proporção de pacientes utilizando bromocriptina se deve ao baixo volume de compras identificado nos últimos anos, sendo que as compras mais recentes identificadas no Banco de Preços em Saúde (BPS) ocorreram em 2019. Por fim, ainda como parte do cuidado-padrão, considerou-se que em seis meses os pacientes com DP teriam uma consulta com um especialista médico e duas consultas com profissionais de equipe multiprofissional (p. ex. fonoaudiólogo e fisioterapeuta).

As posologias e frequências de utilização dos medicamentos e recursos de saúde podem ser vistos na Tabela 3.

Tabela 3. Posologias de utilização dos medicamentos e recursos de saúde.

Medicamento	Posologia	Fonte
Rivastigmina (apresentações cápsula, adesivo transdérmico e solução oral)	8,6 mg/dia*	Emre et al., 2004
Pramipexol	1 mg 3x/dia	Poewe et al., 2007
Bromocriptina	1,25 mg a 2,5 mg 2x/dia	Bula
Levodopa+carbidopa (250+25 mg)	2 cp 4 x/dia (dose máxima)	Bula
Amantadina	200 mg 2x/dia (dose máxima)	Bula
03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	1x a cada 6 meses	Premissa
03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NÍVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)	2x a cada 6 meses	Premissa

Legenda: *Considerando as apresentações dos medicamentos no Brasil, considerou-se a posologia mais próxima disponível, isto é, com uso de 2 cápsulas de 4,5 mg, totalizando 9mg/dia, e 1 adesivo equivalente a 9,5 mg/dia. Para solução oral também se considerou a dose de 9 mg/dia.

Foram considerados os custos diretos de aquisição dos medicamentos e do cuidado-padrão. Custos de administração não se aplicam, uma vez que a rivastigmina é administrada por via oral e, portanto, pode ser feita pelo próprio paciente ou cuidador, não dependendo da intervenção de um profissional de saúde ou de um serviço de saúde após prescrição e orientação de uso.

Os preços de aquisição dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando os menores preços em compras públicas federais, preferencialmente realizadas na modalidade pregão. Os custos foram calculados a partir dos esquemas de tratamento apresentados na Tabela 4. Em caso de não haver correspondência exata com a dose média utilizada no estudo, considerou-se a posologia que mais se aproximasse daquele. Os custos dos procedimentos considerados para o cuidado-padrão foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Para o cuidado-padrão (conforme descrito anteriormente), estimou-se um custo total de R\$ 604,00, por semestre, a ser aplicado aos dois braços de tratamento.

Tabela 4. Custeio semestral

Medicamento/ saúde	recurso de	Posologia	Fonte	Quantidade mensal	Custo unitário BPS/ SIGTAP (R\$)	Custo mensal (R\$)	Custo tratamento semestral (R\$)
Rivastigmina cápsula 4,5 mg		9 mg 1x/dia	Emre <i>et al.</i> , 2004	60	1,29	77,40	464,40
Rivastigmina, dosagem: 2 mg/ml, apresentação: solução oral		9 mg 1x/dia	Emre <i>et al.</i> , 2004	30 (doses)	10,11	303,41	1.845,76
Rivastigmina, concentração: 18 mg equivalente a 9,5 mg/dia		9,5 mg/dia	Emre <i>et al.</i> , 2004	30	3,96	118,80	722,70
Pramipexol		1 mg 3x/dia	Poewe <i>et al.</i> , 2007	90	0,40	36,00	216,00
Bromocriptina		1,25 mg a 2,5 mg 2x/dia	Bula	60	2,00	120,00	720,00
Levodopa+carbidopa (250+25 mg)		2 cp 4 x/dia (dose máxima)	Bula	240	0,21	50,40	302,40
Amantadina		200 mg 2x/dia (dose máxima)	Bula	120	0,30	36,00	216,00
03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA		1x a cada 6 meses	Premissa	-	10,00	-	10,00
03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)		2x a cada 6 meses	Premissa	-	6,30	-	12,60
Custos com cuidado-padrão							541,00
Custos com rivastigmina (cápsula) + cuidado-padrão							1.011,85
Custos com rivastigmina (adesivo) + cuidado-padrão							1.263,70
Custos com rivastigmina (solução oral) + cuidado-padrão							2.386,76

Fonte: Elaboração própria.

Considerou-se melhora clínica como medida de efetividade. Este desfecho foi avaliado por meio do ADCS-CGIC, que é uma medida de gravidade global da doença avaliada pelo médico clínico na linha de base e durante o tratamento. Na linha de base, essa escala é pontuada da seguinte forma: 1 (normal, nada doente) a 7 (entre os pacientes mais extremamente doentes. Avaliou-se também a mudança global no acompanhamento pontuada de 1 (melhora acentuada) a 7 (piora acentuada) e em que 4 indica nenhuma alteração^{21,22}. As probabilidades dos pacientes se encontrarem em cada uma das categorias de mudança global se encontram na tabela abaixo.

Tabela 5. Probabilidades de mudança global. Extraído de Emre *et al.*, 2004.

Categoria de mudança global	Probabilidade Rivastigmina + Cuidado-padrão	Probabilidade Placebo + Cuidado- padrão
Melhora clínica	0,41	0,30
Sem mudança	0,25	0,28
Piora clínica	0,34	0,42

Como desfecho adicional, estimou-se os AVAQ para os dois braços.

No estudo de Willian (2006)²³ reportaram-se valores de utilidade de acordo com as faixas de escores da *Mini-Mental State Examination* (MMSE), e para além disso, descreveram-se algoritmos para o cálculo da utilidade para escores específicos de MMSE, com base no ponto central e interpolação/extrapolação linear de cada grupo. Essas informações estão apresentadas abaixo.

MMSE grouping	Utility	
0-9	0.329	If MMSE is ≤ 12.5 then utility = $0.329 + ((0.494 - 0.329)/(12.5 - 4.5)) \times (MMSE - 4.5)$.
10-15	0.494	If MMSE is >12.5 and ≤ 18 then utility = $0.494 + ((0.502 - 0.494)/(18 - 12.5)) \times (MMSE - 12.5)$.
16-20	0.502	If MMSE is >18 and ≤ 23 then utility = $0.502 + ((0.644 - 0.502)/(23 - 18)) \times (MMSE - 18)$.
21-25	0.644	If MMSE is >23 then utility = $0.644 + ((0.690 - 0.644)/(28 - 23)) \times (MMSE - 23)$.
26-30	0.690	

Figura 2. Valores de utilidade por grupo MMSE, e algoritmo para cálculo. **Fonte:** adaptado de Willian (2006)²³

A partir disso, coletou-se no estudo de Emre *et al.*, 2004 as variações de escores da ferramenta MMSE, e calculou-se o escore final para cada braço. Os resultados dessa ferramenta podem variar entre 0 e 30 pontos, com escores maiores indicando melhor estado de saúde mental. A tabela abaixo apresenta estas informações e respectivos valores de utilidade estimados por braço. Para análise de sensibilidade determinística univariada, as utilidades calculadas foram variadas em $\pm 10\%$.

Tabela 6. Dados de MMSE e utilidade estimada por braço.

Alternativa	MMSE inicial (média)	MMSE variação final (média)	Diferença entre os grupos (valor de P)	Utilidade final calculada
Rivastigmina	19,5	0,8	1,00 (p=0,03)	0,567
Comparador	19,2	-0,2		0,530

Nota: os dados de MMSE inicial, variação, diferença e valor de P foram obtidos a partir do estudo de Emre *et al.*, 2004.

Como resultados, a utilização de rivastigmina (cápsula) resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 8 mil por paciente que apresentar melhora clínica, e de R\$ 25 mil por AVAQ. Ao avaliar tratamentos com adesivos ou solução oral, valores maiores de RCEI foram identificados, e o adesivo considerado custo-efetivo, mas não a solução oral.

Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade (cápsula).

Comparadores	Custos	Melhora clínica	AVAQ
Placebo + Cuidado padrão	R\$ 1.082,00	0,3000	0,530
rivastigmina + cuidado padrão	R\$ 2.023,70	0,4100	0,567
Incremental	R\$ 941,70	0,1100	0,04
RCEI		R\$ 8.560,91	R\$ 25.506,50

Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade (adesivo).

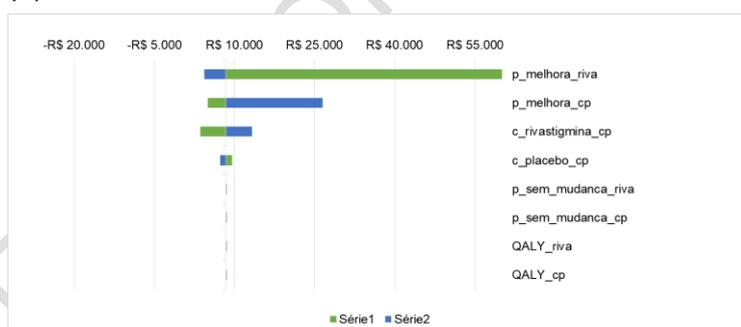
Comparadores	Custos	Melhora clínica	AVAQ
Placebo + Cuidado padrão	R\$ 1.082,00	0,3000	0,530
rivastigmina + cuidado padrão	R\$ 2.527,40	0,4100	0,567
Incremental	R\$ 1.445,40	0,1100	0,04
RCEI		R\$ 13.140,00	R\$ 39.149,51

Tabela 9. Resultados da análise de custo-efetividade (solução oral).

Comparadores	Custos	Melhora clínica	AVAQ
Placebo + Cuidado padrão	R\$ 1.082,00	0,3000	0,530
rivastigmina + cuidado padrão	R\$ 4.773,52	0,4100	0,567
Incremental	R\$ 3.691,52	0,1100	0,04
RCEI		R\$ 33.559,26	R\$ 99.986,97

Os parâmetros com maior influência nos resultados foram aqueles relacionados com a efetividade (melhora clínica e AVAQ), conforme apresentado nas figuras abaixo.

(A)



(B)

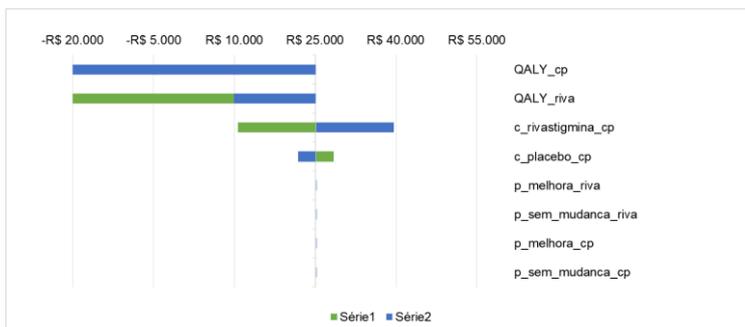


Figura 3 - Diagrama de tornado: (A) Mudança clínica; (B) AVAQ.

Relatório preliminar

7.2 Análise de impacto orçamentário

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde²⁴. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados no quadro abaixo.

Quadro 6. Características da análise de impacto orçamentário

Título	Análise de impacto orçamentário referente à incorporação da rivastigmina para o tratamento de indivíduos com doença de Parkinson e demência no Sistema Único de Saúde
População-alvo	Indivíduos com doença de Parkinson e demência
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Cenário referência: Cuidado padrão (uma vez que não há no SUS nenhum medicamento para demência na doença de Parkinson) Cenário alternativo: Rivastigmina + cuidado padrão (em avaliação para incorporação)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (restrito a aquisição do medicamento, uma vez que não haverá alteração dos demais custos)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Estático
Análise de sensibilidade	Determinística multidirecional (OWSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AIO: análise de impacto orçamentário; SUS: Sistema Único de Saúde.

A estimativa da população elegível se deu com base em demanda aferida combinada com demanda epidemiológica.

Na análise principal, foi identificado o número de usuários do SIA/SUS (produção ambulatorial) em uso de levodopa por meio da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS - BNAFAR. Nestes cenários foi identificado que havia 100.877 usuários de levodopa no ano de 2021 e 105.997 no ano de 2022. Esses números foram usados para estimar os dados dos anos subsequentes por regressão linear simples, conforme outros pareceres técnicos científicos da Conitec para a avaliação de outras tecnologias para a doença de Parkinson^{25,26}. Ademais, foi considerado o dado epidemiológico, que relata que 30% dos pacientes com doença de Parkinson apresentam demência (todos os tipos de demência)^{27,28}. Como não foi identificada proporção para outros tipos de demência, excluindo a doença de Alzheimer (população já atendida pelo SUS), em análise secundária, foi considerada a subtração da população que tem doença de Parkinson e doença de Alzheimer, considerando que 50% das demências são do tipo doença de Alzheimer. Dados do Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS) apontam que 30 mil usuários com Alzheimer fizeram uso da rivastigmina no ano 2022.

NÚMERO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON						
2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
100.877	105.997	111.117	116.237	121.357	126.477	131.597

↓

NÚMERO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON E DEMÊNCIA						
2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
30.263	31.799	33.335	34.871	36.407	37.943	39.479

Figura 4 Estimativa da população elegível para 2023-2027 (análise principal).

Na presente análise o cenário de referência corresponde àquele em que todos os pacientes com DP recebem cuidado padrão, incluindo tratamento medicamentoso e não medicamentoso, sem qualquer tipo de terapia específica para demência. No cenário alternativo considerou-se a incorporação da rivastigmina, considerando-se a dinâmica de mercado (taxa de difusão) apresentada em seguida. Tendo em vista que todos os pacientes continuarão recebendo cuidado padrão e que a incorporação da rivastigmina não alteraria este panorama, foi apresentado somente o impacto orçamentário considerando-se os custos da rivastigmina, uma vez que os custos dos demais tratamentos se manteriam inalterados.

Sendo que não há, atualmente, tratamento medicamentoso específico para demência relacionada à DP disponível no SUS para estes pacientes, adotou-se uma taxa de difusão de 50% a 70% com incrementos anuais de 5%. Como mencionado, foram utilizados somente os custos de aquisição da rivastigmina, considerando que os demais tratamentos (medicamentoso e não medicamentoso) não deixariam de ser utilizados e que os eventos adversos mais frequentemente reportados não exigiriam intervenções onerosas, segundo literatura. Cabe ressaltar que diferentes posologias foram utilizadas no modelo e as proporções foram extraídas do estudo de Emre *et al.*, 2004. Dessa forma, os pacientes foram distribuídos entre diferentes posologias uma vez que pode haver grande variabilidade nos custos de acordo com a posologia utilizada.

Uma vez que não há atualmente nenhuma alternativa terapêutica disponível no SUS para pacientes com demência associada a doença de Parkinson, foram propostas taxas de difusão mais agressivas, que, entretanto, foram avaliadas na análise de sensibilidade.

Tabela 10: Market share adotados na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
CENÁRIO Alternativo 1					
Rivastigmina	50%	55%	60%	65%	70%
MARKET SHARE CONSERVADOR (Cenário alternativo 2)					
Rivastigmina	30%	35%	50%	55%	60%
MARKET SHARE AGRESSIVO (Cenário alternativo 3)					
Rivastigmina	70%	75%	80%	85%	90%

Fonte: Elaboração própria.

Para o “cenário alternativo 1” realizaram-se três análises principais simulando: 1) apenas a incorporação da forma farmacêutica cápsula; 2) apenas a incorporação da forma farmacêutica adesivo; 3) ambas as apresentações (56% receberiam adesivo e 44% cápsula; com base no consumo no ano de 2023).

Os cenários conservadores 2 e 3 foram simulados apenas para a apresentação cápsula. Ademais, os especialistas recomendaram preferir a opção já disponível no SUS para doença de Alzheimer e com menor custo, neste caso, a cápsula.

Os esquemas de administração da rivastigmina, considerados na AIO são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 11. Custeio.

Medicamento	Posologia	Quantidade mensal	Custo unitário BPS/SIASG	Custo mensal	Porcentagem de pacientes em cada posologia
Rivastigmina cápsula 3 mg	1 cap de 24/24 horas	30	R\$ 1,03	R\$ 30,90	0,60%
Rivastigmina cápsula 3 mg	1 cap de 12/12 horas	60	R\$ 1,03	R\$ 61,80	22,90%
Rivastigmina cápsula 4,5 mg	1 cap de 12/12 horas	60	R\$ 1,29	R\$ 77,40	21,00%
Rivastigmina cápsula 6 mg	1 cap de 12/12 horas	60	R\$ 1,27	R\$ 76,20	55,50%
Solução oral 2 mg/mL frasco x 120 mL	1x ao dia	30 (doses)	R\$ 10,11	R\$ 303,30	-
Adesivo transdérmico 18 mg (equivalente a 9,5 mg)	1x ao dia	30	R\$ 3,96	R\$ 118,80	-

Fonte: Elaboração própria.

Como todo modelo, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à análise. Em resumo:

Considerou-se que pacientes que iniciam o tratamento com rivastigmina seguem com o tratamento até a interrupção, não havendo a possibilidade de troca de terapia ao longo do horizonte temporal, uma vez que não há alternativa terapêutica disponível, no momento, no SUS para esses pacientes;

Adesão ou descontinuação de tratamentos devido a eventos adversos não são consideradas no modelo, uma vez que as taxas de descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos foram semelhantes entre o grupo que recebeu rivastigmina e placebo no único ensaio clínico incluído na

síntese das evidências.

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas (DSA) considerando variações nos preços dos medicamentos, no *market share* e na população elegível. Variou-se $\pm 10\%$ na população elegível e no preço do medicamento. Para o *market share*, foram considerados dois intervalos adicionais, sendo um conservador (começando com 30%, com incrementos anuais iguais até chegar em 50%) e um cenário agressivo (começando com 70%, com incrementos anuais iguais até chegar em 90%).

Adicionalmente, realizou-se uma análise de cenário considerando um número alternativo de pacientes elegíveis. Os dados para essa análise secundária foram obtidos a partir do DATASUS (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIASUS; APAC de Medicamentos), dados referentes ao ano de 2022 (de janeiro a dezembro), todos os estados, filtro pelo CID G20. A partir disso, foram identificados 57.563 indivíduos em uso de medicamentos para doença de Parkinson para o primeiro ano de análise. Destaca-se que este número deve ser utilizado com cautela, considerando, por exemplo, que o medicamento levodopa não possui codificação na SIGTAP, e deste modo o número de pacientes pode estar subestimado. Por fim, foi considerado o dado epidemiológico, que relata que 30% dos pacientes com Doença de Parkinson apresentam demência. Para os anos subsequentes, aplicou-se uma estimativa de crescimento populacional de 1% ao ano.

Destaca-se que o racional para estimativa da população elegível na análise de cenário difere da análise principal, onde foi identificado o número de usuários do SIA/SUS em uso de levodopa por meio da BNAFAR. Na mencionada análise de cenário, foram selecionados os pacientes com doença de Parkinson (CID G20) e que faziam uso de qualquer medicamento. Porém como citado, o medicamento levodopa não possui codificação na SIGTAP, e deste modo o número de pacientes pode estar subestimado. Ambas as análises possuem limitações, de modo que se optou por testá-las, a fim de trazer perspectivas diferentes.

Para análise principal (cenário alternativo 1), a incorporação da rivastigmina elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (cápsula ou adesivo, respectivamente, R\$ 97.531.725 ou R\$ 158.978.534,22; ambas as apresentações R\$ 131.941.938,13), como pode ser observado nas tabelas abaixo.

Tabela 12. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (análise principal – cápsula, 100% da população com demência).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Rivastigmina cápsula 3 mg	R\$ 37.597	R\$ 43.262	R\$ 49.274	R\$ 55.632	R\$ 62.337
Rivastigmina cápsula 3 mg	R\$ 2.869.904	R\$ 3.302.356	R\$ 3.761.256	R\$ 4.246.604	R\$ 4.758.399
Rivastigmina cápsula 4,5 mg	R\$ 3.296.125	R\$ 3.792.802	R\$ 4.319.855	R\$ 4.877.284	R\$ 5.465.088
Rivastigmina cápsula 6 mg	R\$ 8.576.130	R\$ 9.868.426	R\$ 11.239.757	R\$ 12.690.120	R\$ 14.219.517
Total	R\$ 14.779.755	R\$ 17.006.847	R\$ 19.370.142	R\$ 21.869.640	R\$ 24.505.341

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 13. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (análise principal – adesivo, 100% da população com demência).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Total	R\$ 24.091.276,77	R\$ 27.721.478,37	R\$ 31.573.693,40	R\$ 35.647.921,88	R\$ 39.944.163,80

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 14. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (análise principal – 44%, cápsula e 56% adesivo, 100% da população com demência).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Rivastigmina - cápsula	R\$ 6.503.092,18	R\$ 7.483.012,66	R\$ 8.522.862,47	R\$ 9.622.641,60	R\$ 10.782.350,05
Rivastigmina - adesivo	R\$ 13.491.114,99	R\$ 15.524.027,89	R\$ 17.681.268,31	R\$ 19.962.836,25	R\$ 22.368.731,73
Total	R\$ 19.994.207,17	R\$ 23.007.040,55	R\$ 26.204.130,78	R\$ 29.585.477,85	R\$ 33.151.081,78

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados das análises adicionais, onde foram consideradas a subtração da população com demência do tipo Doença de Alzheimer (50%), tendo em vista ser uma população com acesso à tecnologia pelo SUS, estão apresentadas a seguir.

Tabela 15. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (análise adicional – cápsula, 50% da população com demência).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Total	R\$ 7.389.877	R\$ 8.503.423	R\$ 9.685.070	R\$ 10.934.820	R\$ 12.252.670

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 16. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (análise adicional – adesivo, 50% da população com demência).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Total	R\$ 12.045.638	R\$ 13.860.739	R\$ 15.786.846	R\$ 17.823.960	R\$ 19.972.081

Fonte: Elaboração própria.

Adicionalmente, em análise de sensibilidade (apenas para a forma farmacêutica cápsula) variando a população elegível em $\pm 10\%$, o impacto orçamentário variou de R\$ 87.778.552 a R\$ 102.922.096 em cinco anos. Quando se considerou variações nos preços da rivastigmina ($\pm 10\%$), o impacto variou de R\$ 87.778.552 a R\$ 107.284.897 para o mesmo período. Para um cenário em que a rivastigmina seria introduzida no mercado mais lentamente (*market share* conservador), o impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 65.248.155. Com *market share* agressivo, o impacto orçamentário foi de R\$ 129.815.295 em cinco anos (Tabela 17). Em qualquer um dos extremos foi identificado que rivastigmina promoveria aumento dos gastos ao longo de cinco anos, o que era esperado considerando-se que a rivastigmina é um tratamento adicional ao que já é atualmente ofertado aos pacientes com DP.

Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade.

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	IO 5 anos
População -10%	R\$ 13.301.780	R\$ 15.306.162	R\$ 17.433.128	R\$ 19.682.676	R\$ 22.054.807	R\$ 87.778.552
População +10%	R\$ 16.257.731	R\$ 18.707.531	R\$ 21.307.156	R\$ 19.693.803	R\$ 26.955.875	R\$ 102.922.096
Preço Rivastigmina -10%	R\$ 13.301.780	R\$ 15.306.162	R\$ 17.433.128	R\$ 19.682.676	R\$ 22.054.807	R\$ 87.778.552
Preço Rivastigmina +10%	R\$ 16.257.731	R\$ 18.707.532	R\$ 21.307.156	R\$ 24.056.604	R\$ 26.955.875	R\$ 107.284.897
Market share conservador (30% - 50%)	R\$ 8.867.853	R\$ 10.822.539	R\$ 12.913.428	R\$ 15.140.520	R\$ 17.503.815	R\$ 65.248.155
Market share agressivo (70% - 90%)	R\$ 20.691.657	R\$ 23.191.155	R\$ 25.826.856	R\$ 28.598.760	R\$ 31.506.867	R\$ 129.815.295

Por fim, os resultados considerando a análise de cenário com a estimativa populacional realizada com os dados do DATASUS estão apresentados abaixo (R\$ 46 milhões em cinco anos acumulados).

Tabela 18. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (análise de cenário – população DATASUS – cápsula, 100% da população com demência).

	2023	2024	2025	2026	2027
Total	R\$ 7.656.497,51	R\$ 8.506.368,74	R\$ 9.372.471,74	R\$ 10.255.046,16	R\$ 11.154.334,82

8. ACEITABILIDADE

Considerando-se que, atualmente, não há tratamento medicamentoso específico para demência relacionada à DP disponível SUS, é provável que a rivastigmina tenha boa aceitação por pacientes, cuidadores e profissionais de saúde envolvidos no cuidado destes pacientes.

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas e representantes de pacientes consultados na reunião de escopo, para atualização do PCDT da Doença de Parkinson, para compor a pergunta norteadora deste relatório; e não foram identificadas barreiras para aceitabilidade da rivastigmina por médicos e representantes de pacientes consultados em reunião de escopo e recomendação. Apesar disso, na evidência considerada, foi identificado um risco duas vezes maior de descontinuação por evento adverso no grupo rivastigmina do que no grupo placebo.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Rivastigmina possui vários registros válidos e não está sob proteção patentária. O medicamento é fornecido em apresentações que não exigem preparo e cuja administração oral pode ser orientada aos pacientes e cuidadores pelos profissionais de saúde envolvidos no cuidado. Assim, não se esperam

dificuldades adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica no armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração das tecnologias que comprometeria o acesso e acessibilidade às terapias por limitações da implementação ou viabilidade técnico-operacional.

Atualmente, não há no SUS nenhum medicamento incorporado para pacientes com DP e demência. Além disso, outros medicamentos usados para doença de Alzheimer, como donepezila e galantamina não tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com DP e demência. O monitoramento da resposta terapêutica é recomendado, o que pode ser feito clinicamente e com avaliações laboratoriais e não laboratoriais disponíveis no SUS.

Quanto à viabilidade econômica, as estimativas apontam incremento no impacto orçamentário para o SUS, embora deva se levar em consideração que pacientes com demência relacionada à DP carecem de tratamento medicamentoso disponível no SUS e que, atualmente, a rivastigmina é o único medicamento que apresenta registro específico para esta indicação.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov, EUdRACT e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson e demência. A busca foi realizada em novembro de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G20 (1)
- (ii) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | parkinson's disease dementia | Phase 3, 4* (2)
- (iii) *EudraCT: parkinson's disease dementia AND Phase 3 OR Phase 4* (3)
- (iv) *Cortellis: Current Development Status (Indication parkinson's disease dementia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)* (4)

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias potenciais para compor o esquema terapêutico da doença de Parkinson e demência.

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
2. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
3. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em agosto de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

11. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi encontrado somente um parecer sobre **rivastigmina**, emitido pelo *Scottish Medicines Consortium - SMC* (Escócia). Não foram encontradas avaliações feitas pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH* (Canadá), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC* (Austrália) e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – *Informed* (Portugal).

A rivastigmina não é recomendada para uso no SMC para o tratamento de demência leve a moderadamente grave em pacientes com doença de Parkinson idiopática, uma vez que o titular da autorização de introdução no mercado não fez qualquer apresentação à SMC relativamente a este produto nesta indicação ²⁹.

O *National Institute for Health and Care Excellence - NICE* (Inglaterra) cita o uso da rivastigmina para pacientes com DP e demência ⁴.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pela análise do corpo de evidências, que se constitui de um ECR, observou-se que o tratamento com rivastigmina promoveu melhora da função cognitiva dos participantes do estudo em relação ao placebo após período de 24 semanas. No grupo que recebeu placebo durante o mesmo período observou-se declínio discreto da função cognitiva. Observou-se que as incidências de eventos adversos gerais e descontinuação por eventos adversos foram maiores entre os participantes tratados com rivastigmina. Embora tenha sido observada piora dos tremores entre parte dos pacientes que utilizaram o tratamento ativo, não foi identificada piora da função motora conforme escore de UPDRS-III. De maneira geral, é necessária cautela na interpretação dos resultados uma vez que a qualidade da evidência variou de baixa a moderada.

Em avaliação econômica observou-se que o tratamento com rivastigmina foi mais efetivo e associado a um maior custo quando comparado ao placebo. A RCEI foi de R\$ 8 mil por paciente que apresentou melhora clínica, e de R\$ 25 mil por AVAQ, consideradas custo-efetivas na perspectiva do SUS.

A incorporação da rivastigmina elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (cápsula ou adesivo, respectivamente, R\$ 97.531.725 ou R\$ 158.978.534,22; ambas apresentações R\$ 131.941.938,13), sendo os resultados sensíveis sobretudo a variações no *market share*. Deve-se

considerar, entretanto, que pacientes com demência relacionada à DP carecem de tratamento medicamentoso disponível no SUS e que, atualmente, a rivastigmina é o único medicamento que apresenta registro específico para esta indicação.

De modo geral, nenhuma das agências de ATS consultadas avaliou a rivastigmina para pacientes com demência relacionada à DP. Entretanto, o NICE recomenda rivastigmina na diretriz de tratamento de DP.

Em conclusão, sugere-se que a rivastigmina resulta em melhora da função cognitiva com perfil de toxicidade que pode ser facilmente gerenciado.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a chamada pública de número 41/2023 para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente durante o período de 10/11/2023 a 20/11/2023. No entanto, os inscritos não atendiam às especificidades da chamada. A Secretaria Executiva também realizou uma busca ativa para este tema, mas não conseguiu identificar um possível representante. Sendo assim, não houve participação.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Ao 1º (primeiro) dia do mês de fevereiro de 2024, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentado pelo decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da rivastigmina para o tratamento em indivíduos com doença de Parkinson e demência.

15. REFERÊNCIAS

1. Antony PMA, Diederich NJ, Krüger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. FEBS J. 2013 Dec;280(23):5981–93.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. 2017.
3. UpToDate. Clinical manifestations of Parkinson disease. Version 3.0. 2018.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. NICE guideline 71 [Internet]. NICE. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. NICE guideline 71. NICE. 2017.
6. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Apr;79(4):368–76.

7. Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, et al. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2003 Oct;108(4):239–44.
8. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun;157(11):1015–22.
9. Cummings JL. Intellectual Impairment in Parkinson's Disease: Clinical, Pathologic, and Biochemical Correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1988 Jan 2;1(1):24–36.
10. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2003;2(4):229–37.
11. Schrag A. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep 1;69(3):308–12.
12. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(12):1545–52.
13. Brasil.Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. *Diário Oficial da União*. 2017.
14. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019 Sep;191(36):E989–1004.
15. Exelon® (rivastigmina) [bula]. São Paulo: United Medical; 2022.
16. Brasil. Ministério da Saúde. “Banco de Preços em Saúde - BPS.” 2022.
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação CMED. Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG). [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_2021_12_v3.pdf
18. Emre M, Onofrj M, Tekin S, Quarg P, Lane R. Benefits of Rivastigmine in Parkinson's Disease Dementia: Results from the EXPRESS Study. *Neurobiol Aging*. 2004;25(Suppl 2 CC-Dementia and Cognitive Improvement):19.
19. Tekin S, Lane R; EXPRESS Investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):456-61.
20. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrj M, Hsu C, Tekin S, et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Movement disorders*. 2006;21(4 CC-Dementia and Cognitive Improvement):456-461.
21. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S22-32.

40

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

22. Cummings JL, Atri A, Ballard C, Boneva N, Frölich L, Molinuevo JL, et al. Insights into globalization: comparison of patient characteristics and disease progression among geographic regions in a multinational Alzheimer’s disease clinical program. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):116.
23. Willan AR, Goeree R, et al. Economic evaluation of rivastigmine in patients with Parkinson’s disease dementia. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(1):93-106.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ed Ministério da Saúde; 2012.
25. Brasil.Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação no 280 - Mesilato de rasagilina como terapia adjuvante à levodopa para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson com complicações motoras. *Diário Oficial da União.* 2017.
26. Brasil.Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação no 218 - Clozapina na psicose associada à doença de Parkinson. *Diário Oficial da União.* 2016.
27. Yoon B, Kim HJ. Patterns of dementia treatment in older adults with Parkinson’s disease using nationwide medical claims data. *BMC Geriatr.* 2022 Apr;22(1):353.
28. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson’s disease. *Movement Disorders.* 2005 Oct 1;20(10):1255–63.
29. Scottish Medicines Consortium (SMC). Rivastigmine (Exelon). SMC; 2006.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research.* 1975 Nov;12(3):189–98.
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005 Apr;53(4):695–9.
32. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer’s disease. *The American journal of psychiatry.* 1984 Nov;141(11):1356–64.
33. Harvey PD, Ferris SH, Cummings JL, Wesnes KA, Hsu C, Lane RM, et al. Evaluation of dementia rating scales in Parkinson’s disease dementia. *American journal of Alzheimer’s disease and other dementias.* 2010 Mar;25(2):142–8.
34. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2008 Nov;23(15):2129–70.
35. Mello MPB de, Botelho ACG. Correlação das escalas de avaliação utilizadas na doença de Parkinson com aplicabilidade na fisioterapia. Vol. 23, *Fisioterapia em Movimento.* scielo ; 2010.
36. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other

41

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). The Cochrane database of systematic reviews. 2015 Mar;2015(3):CD010783.
37. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992 Sep;40(9):922–35.
 38. Freitas S, Simões MR, Martins C, Vilar M, Santana I. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa . Vol. 9, *Avaliação Psicológica* . sciELOpepsic ; 2010. p. 345–57.
 39. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson’s disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of neurology*. 1998 May;245 Suppl:S10-4.
 40. Emre M, Aarsland D, Albanese A, EJ B, Deuschl G, PP DD, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson’s disease. *The New England journal of medicine*. 2004;351(24):2509–18.
 41. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
 42. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019. 736p p.
 43. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
 44. Gaskell H, Burns A, Fox C, Maidment I, Pettit TACL, Wild R, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson’s disease dementia and cognitive impairment in Parkinson’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(2).
 45. Maidment ID, Fox C, Boustani M. A review of studies describing the use of acetyl cholinesterase inhibitors in Parkinson’s disease dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005;111(6):403–9.
 46. De Deyn P, Poewe W, Barone P, Emre M, Kulisevsky J, Pourcher E, et al. Results of a long-term safety study of rivastigmine capsules and patch in patients with mild to moderate dementia associated with Parkinson’s disease. *Neurodegenerative Diseases*. 2011;8.
 47. Ballard C, Lane R, Barone P, Ferrara R, Tekin S. Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson’s disease dementias. *International journal of clinical practice*. 2006;60(6):639-645.
 48. Barone P, DJ B, T van L, Hsu C, Poewe W, RM L. Rivastigmine versus placebo in hyperhomocysteinemic Parkinson’s disease dementia patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(11):1532–40.
 49. De Deyn PP, Barone P, Poewe W, Kulisevsky J, Van Laar T, Pourcher E, et al. Assessment of motor symptoms in a long-term safety study of rivastigmine capsules and patch in patients with dementia associated with Parkinson’s disease. *European journal of neurology*. 2011;18:496.

50. Pourcher E, Nadeau A, Jaime M, Corbeil P. Does rivastigmine improve balance control in parkinson's dementia? *European journal of neurology*. 2012;19:309.
51. Burn D, Emre M, McKeith I, PP DD, Aarsland D, Hsu C, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(11):1899–907.
52. Gurevich TY, Shabtai H, Korczyn AD, Simon ES, Giladi N. Effect of rivastigmine on tremor in patients with Parkinson's disease and dementia. *Movement Disorders*. 2006;21(10):1663–6.
53. Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, AD K. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. 2003;108(5):368–73.
54. KE W, NJ S, PG B, AP R. Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. *Aging & mental health*. 2022;1–14.
55. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;3(3):CD006504.
56. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(1):CD004747.
57. Stinton C, McKeith I, JP T, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of psychiatry*. 2015;172(8):appiajp201514121582.
58. HF W, JT Y, SW T, Jiang T, CC T, XF M, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(2):135–43.

APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA

Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por pacientes com DP e demência, sem restrição para critério diagnóstico ou idade.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é **rivastigmina 1,5 mg a 6 mg, duas vezes ao dia**, priorizada para avaliação para a população supracitada. Ainda que não tenha sido priorizada uma apresentação farmacêutica em detrimento de outra, para facilitar a incorporação, os especialistas recomendaram preferir a opção já disponível no SUS para Doença de Alzheimer e com menor custo, neste caso, a cápsula.

Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são a ausência de tratamento farmacológico ou cuidado-padrão, uma vez que não há no SUS nenhum medicamento incorporado para pacientes com DP e demência; e outros medicamentos usados para outras demências, como donepezila e galantamina, não tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com DP e demência.

Desfechos

Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos escala UPDRS, Minimental, Moca, qualidade de vida e eventos adversos. Após identificação da evidência, os pesquisadores alinharam com os especialistas a inclusão de uma ferramenta alternativa para avaliação da função cognitiva, a *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) e subdivisão do desfecho eventos adversos em eventos adversos gerais, graves e descontinuação por eventos adversos. Cabe ressaltar que a avaliação da função cognitiva foi inicialmente priorizada pelos especialistas do grupo elaborador por meio de uma escala genérica (Mini Exame do Estado Mental – Mini Mental ³⁰) e uma mais sensível para o rastreio de déficits cognitivos leves (*Montreal Cognitive Assessment* - MoCA ³¹). Entretanto, nenhum dos estudos identificados e potencialmente elegíveis de acordo com os critérios de seleção utilizaram esta última escala. Em contrapartida, os estudos utilizaram a subescala de função cognitiva do *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) ³², uma das mais utilizadas em estudos clínicos e considerada padrão-ouro para avaliação de tratamentos contra demência. A ADAS-Cog, posteriormente, foi avaliada quanto às suas propriedades psicométricas para avaliação de demência em pacientes com DP ³³. Entendendo a importância de se incluir avaliação de função cognitiva mais específicos, como inicialmente planejado, optou-se por incluir os resultados desta escala.

A seguir são apresentadas as definições para cada desfecho:

Primários:

Escala UPDRS. Esta é uma escala de classificação específica da doença de Parkinson criada para monitorar a progressão da doença e avaliar a resposta ao tratamento. É composta por 42 questões divididas em quatro partes: Parte I, estado mental, comportamento e humor; Parte II, atividades de vida diária; Parte III, função motora; e Parte IV, complicações da terapia ³⁴. A pontuação de cada item varia de 0 a 4, sendo que quanto mais alto o valor, maior o comprometimento ³⁵. Para o presente PTC foram priorizados os escores totais e os das partes I e IV.

Função cognitiva, avaliada pela escala Mini-mental (genérica) e MoCA (específica para demência). A primeira se trata de uma ferramenta breve para rastreamento cognitivo frequentemente utilizada para fornecer uma medida geral de comprometimento cognitivo na clínica e na pesquisa³⁶. É composta por 11 questões que avaliam cinco áreas de função cognitiva: orientação, registro, atenção e cálculo, memória e linguagem. A pontuação máxima é 30 e uma pontuação de 23 ou menos indica presença de prejuízo cognitivo³⁷. Já a segunda é uma escala de rastreamento cognitivo desenvolvida para avaliar déficits cognitivos leves, sendo confiável para distinguir o desempenho de adultos com envelhecimento cognitivo normal e adultos com déficit cognitivo^{31,38}.

Secundários:

Qualidade de vida (preferencialmente pela escala PDQ39). A escala priorizada é específica para avaliação da qualidade de vida em pacientes com DP e é composta por 39 itens, divididos em oito categorias: mobilidade (10 itens), atividades de vida diária (6 itens), bem-estar emocional (6 itens), estigma (4 itens), apoio social (3 itens), cognição (4 itens), comunicação (3 itens) e desconforto corporal (3 itens). A pontuação varia de 0 (nenhum problema) a 100 (máximo nível de problema), de modo que quanto menor a pontuação, melhor a qualidade de vida^{35,39}.

Eventos adversos (gerais, graves e descontinuação por eventos adversos) foram avaliados quanto à sua frequência (número absoluto e porcentagem de pacientes que apresentaram eventos) conforme definições adotadas no estudo (eventos codificados por meio de glossário padrão)⁴⁰.

Subescala para função cognitiva do *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog): Trata-se de uma bateria cognitiva composta por 11 itens que avalia a gravidade das disfunções cognitivas características de pacientes com doença de Alzheimer, incluindo funções de memória, linguagem e práxis. Os escores variam de 0 a 70, sendo que quanto maiores os escores, maior o comprometimento cognitivo^{33,40}.

Melhora clínica pela escala *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change* (ADCS-CGIC). Trata-se de uma medida avaliada pelo clínico de gravidade global na linha de base, pontuada de 1 (normal, nada doente) a 7 (entre os pacientes mais extremamente doentes); e mudança global no acompanhamento pontuada de 1 (melhora acentuada) a 7 (piora acentuada) e em que 4 indica nenhuma alteração^{21,22}.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, presença de meta-análise, fase do ensaio clínico ou número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluam estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Fontes de informações e estratégias de busca

Foi realizada uma busca em agosto de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos e clinicaltrials foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O quadro abaixo detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Estratégia de busca nas plataformas consultadas em agosto de 2022.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	((((((((((("Parkinson Disease"[Mesh]) OR ("Parkinson Disease"[Title/Abstract])) OR ("Idiopathic Parkinson's Disease")) OR ("Lewy Body Parkinson's Disease")) OR ("Parkinson's Disease, Idiopathic")) OR ("Parkinson's Disease, Lewy Body")) OR ("Parkinson Disease, Idiopathic")) OR ("Parkinson's Disease")) OR ("Idiopathic Parkinson Disease")) OR ("Lewy Body Parkinson Disease")) OR ("Primary Parkinsonism")) OR ("Parkinsonism, Primary")) OR ("Paralysis Agitans")) AND (((((((((((("Rivastigmine"[Mesh]) OR (Rivastigmine[Title/Abstract])) OR (((("S"[All Fields] AND "n ethyl 3"[All Fields]) AND ("1-dimethyl-amino"[All Fields] AND "ethyl"[All Fields])) AND "n methylphenylcarbamate"[All Fields])) OR (((("S"[All Fields] AND "n ethyl 3"[All Fields]) AND ("1-dimethyl-amino"[All Fields] AND "ethyl"[All Fields]) OR "ethylate"[All Fields] OR "ethylated"[All Fields] OR "ethylates"[All Fields] OR "ethylating"[All Fields] OR "ethylation"[All Fields] OR "ethylations"[All Fields] OR "ethyls"[All Fields])) AND "n methylphenylcarbamate"[All Fields])) OR (RivastigmineTartrate)) OR (Rivastigmine Hydrogen Tartrate)) OR (Hydrogen Tartrate, Rivastigmine)) OR (Tartrate, Rivastigmine Hydrogen)) OR (Exelon)) OR (ENA 713)) OR (713, ENA)) OR (SDZ ENA 713)) OR (713, SDZ ENA)) OR (ENA 713, SDZ)) OR (ENA-713)) OR (ENA713))
EMBASE	('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR 'lewy bodies of parkinson disease'/exp OR 'lewy bodies of parkinson disease' OR 'lewy bodies of parkinsons disease'/exp OR 'lewy bodies of parkinsons disease' OR 'paralysis agitans'/exp OR 'paralysis agitans' OR 'parkinson dementia complex'/exp OR 'parkinson dementia complex' OR 'parkinsons disease'/exp OR 'parkinsons disease' OR 'primary parkinsonism'/exp OR 'primary parkinsonism') AND ('rivastigmine'/exp OR 'rivastigmine' OR 'exelon'/exp OR 'exelon' OR 'exelon patch'/exp OR 'exelon patch' OR 'kingsmin'/exp OR 'kingsmin' OR '03013' OR 'ly30410'/exp OR 'ly30410' OR 'nimvastid'/exp OR 'nimvastid' OR 'ono2540'/exp OR 'ono2540' OR 'prometax'/exp OR 'prometax' OR 'rivastach'/exp OR 'rivastach' OR 'rivastigmin'/exp OR 'rivastigmin' OR 'rivastigmine hydrogen tartrate'/exp OR 'rivastigmine hydrogen tartrate' OR 'rivastigmine tartrate'/exp OR 'rivastigmine tartrate' OR 'sdz212713'/exp OR 'sdz212713' OR 'ena713'/exp OR 'ena713' OR 'sdz ena713'/exp OR 'sdz ena713' OR 'sdz212-713'/exp OR 'sdz212-713' OR 'alzest'/exp OR alzest) AND [embase]/lim
LILACS	(((mh:("Parkinson Disease")) OR (idiopathic parkinson disease) OR (idiopathic parkinson's disease) OR (lewy body parkinson disease) OR (lewy body parkinson's disease) OR (parkinson disease, idiopathic) OR (parkinson's disease) OR (parkinson's disease, idiopathic) OR (parkinson's disease, lewy body) OR (parkinsonism, primary) OR (primary parkinsonism)) AND ((rivastigmine) OR (rivastigmine hydrogen tartrate) OR (tartrate, rivastigmine hydrogen) OR (rivastigmine tartrate) OR (rivastigmine hydrogen tartrate) OR (hydrogen tartrate, rivastigmine) OR (tartrate, rivastigmine hydrogen) OR (exelon))
The Cochrane Library (Apenas revisões)	#1 MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees #2 "Parkinson Disease" #3 "Paralysis Agitans" #4 "Lewy Body Parkinson Disease" #5 "Parkinson's Disease, Lewy Body" #6 "Parkinson's Disease" #7 "Lewy Body Parkinson's Disease" #8 "Idiopathic Parkinson Disease" #9 "Parkinson's Disease, Idiopathic" #10 " Parkinsonism, Primary" #11 "Idiopathic Parkinson's Disease" #12 "Primary Parkinsonism" #13 "Parkinson Disease, Idiopathic" #14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 #15 MeSH descriptor: [Rivastigmine] explode all trees #16 Rivastigmine #17 "Rivastigmine Hydrogen Tartrate" #18 "Tartrate, Rivastigmine Hydrogen" #19 "Rivastigmine Tartrate" #20 "Rivastigmine Hydrogen Tartrate" #21 "Hydrogen Tartrate, Rivastigmine" #22 "Tartrate, Rivastigmine Hydrogen" #23 Exelon

Plataformas de busca	Estratégia de busca
#24	"ENA 713"
#25	"713, ENA"
#26	"SDZ ENA 713"
#27	"713, SDZ ENA"
#28	"ENA 713, SDZ"
#29	"ENA-713"
#30	"ENA713"
#31	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
#32	#14 AND #31

Fonte: Elaboração própria.

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Todos os dados extraídos foram conferidos integralmente por um segundo revisor. Os seguintes dados foram obtidos dos estudos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para tratamentos ativos, quanto placebo, quando pertinente; co-intervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação se estudo randomizado; equilíbrio das características de *baseline*; cegamento de participantes; análise por intenção de tratar - *Intention-to-treat analysis* (ITT); desvios e desequilíbrio de co-intervenções; desfechos incompletos; cegamento do avaliador; e reporte seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho;

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, segundo sexo, idade média, duração da DP, tempo do diagnóstico da demência, tempo entre o diagnóstico da DP e os primeiros sintomas de demência, MMSE score e UPDRS-III;

iii) Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), *odds ratio* (OR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções (i.e., conversão de IC ou erro-padrão em DP, cálculo do DP da diferença a partir dos DP de início e final de tratamento).

Seleção e extração

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Mendeley®, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Após exportação do Mendeley® de um único arquivo, os registros foram importados no Rayyan⁴¹. Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Todos os dados extraídos foram conferidos integralmente por um segundo revisor. Os seguintes dados foram obtidos dos estudos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para tratamentos ativos, quanto placebo, quando pertinente; cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação se estudo randomizado; equilíbrio das características de *baseline*; cegamento de participantes; análise por intenção de tratar - *Intention-to-treat analysis* (ITT); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos incompletos; cegamento do avaliador; e reporte seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho;

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, segundo sexo, idade média, duração da DP, tempo do diagnóstico da demência, tempo entre o diagnóstico da DP e os primeiros sintomas de demência, MMSE score e UPDRS-III;

iii) Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), *odds ratio* (OR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções (i.e., conversão de IC ou erro-padrão em DP, cálculo do DP da diferença a partir dos DP de início e final de tratamento).

Avaliação de risco de viés, qualidade da evidência e síntese dos dados

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0)⁴². Como preconizado pela ferramenta, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente.

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) Working Group⁴³.

Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

A síntese e análise dos dados foi feita por representação individual do estudo.

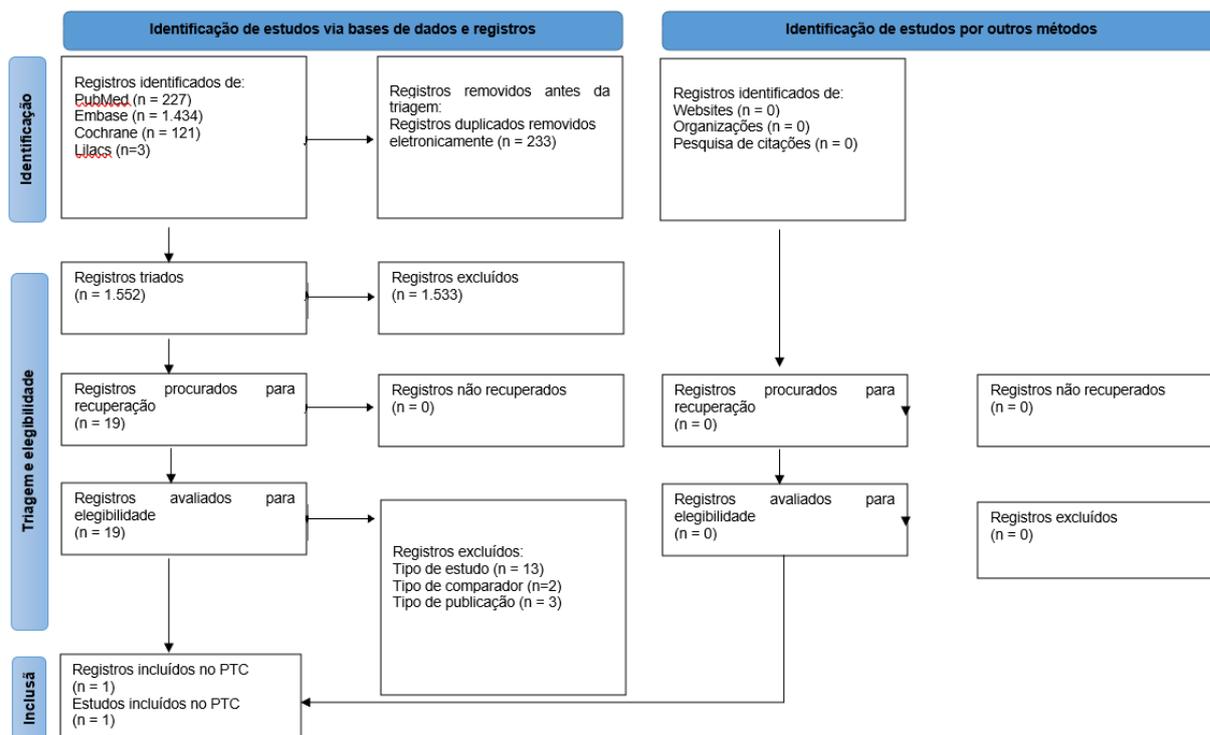
Síntese e representação individual dos resultados: As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e por estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana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

Meta-análises: Especificações metodológicas previstas são suprimidas devido à não execução de meta-análises por inclusão de um único estudo.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram recuperadas 1.785 publicações nas bases de dados consultadas, restando 1.552 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 1.533 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 16 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra. Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados ao final do PTC.



Fluxograma de seleção dos estudos.

APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE

Primeiro autor	Título	Motivo de exclusão
Gaskell ⁴⁴	Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease.	Protocolo de revisão sistemática
Maidment ⁴⁵	A review of studies describing the use of acetyl cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia.	Revisão sistemática com apenas 1 ECR sobre a rivastigmina
De Deyn ⁴⁶	Results of a long-term safety study of rivastigmine capsules and patch in patients with mild to moderate dementia associated with Parkinson's disease.	Resumo de congresso sem informações suficientes
Ballard ⁴⁷	Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementias	Pool de dois ECR o Emre et al., 2004 e McKeith et al., 2000 (com pacientes com Lewy bodies)
Barone ⁴⁸	Rivastigmine versus placebo in hyperhomocysteinemic Parkinson's disease dementia patients.	Post hoc do ECR Emre et al., de desfechos de não interesse
De Deyn ⁴⁹	Assessment of motor symptoms in a long-term safety study of rivastigmine capsules and patch in patients with dementia associated with Parkinson's disease.	Poster de congresso sem informações suficientes
Pourcher ⁵⁰	Does rivastigmine improve balance control in parkinson's dementia?	Poster de congresso sem informações suficientes
Burn ⁵¹	Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease.	Post hoc do ECR Emre et al., de desfechos de não interesse
Gurevich ⁵²	Effect of rivastigmine on tremor in patients with Parkinson's disease and dementia.	Estudo antes e depois
Giladi ⁵³	Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease.	Estudo antes e depois
Watts ⁵⁴	Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia.	Estudo observacional
Rolinski ⁵⁵	Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease.	Revisão sistemática com apenas 2 estudos que atendem aos critérios de inclusão do presente PTC, as quais já foram incluídas.
Maidment ⁵⁶	Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia.	RS que reporta somente reultados agrupados para inibidores de colinesterase.
Stinton ⁵⁷	Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.	RS que incluiu somente um estudo com rivastigmina, já incluído no PTC.
Wang ⁵⁸	Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.	RS que incluiu somente um estudo com rivastigmina, já incluído no PTC.

APÊNDICE 4- CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada

Estudo	Desenho do estudo	Características gerais da população (critérios de inclusão)	País ou N/N centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas ^a	Financiamento
Registro CT não informado EXPRESS Emre et al. 2004 ¹⁸	ECR paralelo, duplo-cego, multicêntrico	541 participantes com 50 anos ou mais com diagnóstico de DP e demência pelo DSM-IV. Todos com MMSE entre 10 e 24 e com início dos sintomas de demência há mais de 2 anos após o diagnóstico de DP.	12/NR	Outubro de 2002 a julho de 2003	24 semanas	- Rivastigmina VO inicialmente na posologia de 1,5 mg 2x/dia com aumento de acordo com a tolerabilidade para até 6 mg 2x/dia + cuidado-padrão - Placebo + cuidado-padrão	Novartis

Legenda: DSM: Manual Diagnóstico e Estatístico; ECR: ensaio clínico randomizado; MMSE: Miniexame do Estado Mental; NR: Não reportado; VO: via oral.

Caracterização dos participantes incluídos no estudo, segundo alternativa avaliada.

Estudo	Alternativas comparadas	N participantes	Idade média (DP)	Sexo masculino (%)	Duração média da Doença de Parkinson em anos (DP)	Tempo médio do diagnóstico da demência em anos (DP)	Tempo médio entre o diagnóstico da DP e os primeiros sintomas de demência em anos (DP)	MMSE escore médio (DP)	UPDRS -III, média (DP)
Emre et al. 2004 ¹⁸	Rivastigmina VO + cuidado-padrão	362	72,8 (6,7)	234 (64,6)	8,7 (5,7)	1,1 (1,4)	6,6 (5,2)	19,4 (3,8)	34,0 (14,6)
	Placebo + cuidado-padrão	179	72,4 (6,4)	117 (65,4)	9,5 (5,9)	1,3 (1,9)	7,3 (5,2)	19,2 (4,1)	32,2 (13,2)

Legenda: DP: desvio-padrão; MMSE: Miniexame do Estado Mental; N: número; NR: não reportado.

APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para desfechos de eficácia, as avaliações do risco de viés geral resultaram em ‘algumas preocupações’ (3 de 3 avaliações; UPDRS-III, Mini Mental, ADAS-Cog) devido à: i) ausência de informação de desvios da intervenção pretendida, e ii) ausência de citação de um protocolo registrado a priori para avaliação de potencial reporte seletivo de resultados. ‘Algumas preocupações’ na avaliação geral foi identificada para todas as avaliações dos desfechos de segurança (3 de 3 avaliações; eventos adversos gerais e graves, descontinuação por evento adverso) devido à ausência de citação de um protocolo registrado a priori para avaliação de potencial reporte seletivo de resultados. Os motivos para cada avaliação podem ser consultados mediante solicitação do arquivo aos autores deste PTC.

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Emre 2004	Rivastigmina	Placebo	UPDRS-III	1	+	!	+	+	!	!	Low risk
	2	Emre 2004	Rivastigmina	Placebo	Mini Mental	1	+	+	+	+	!	!	Some concerns
	3	Emre 2004	Rivastigmina	Placebo	ADAS-Cog	1	+	+	+	+	!	!	High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Risco de viés por estudo e desfecho de eficácia.

Per-protocol	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	4	Emre 2004	Rivastigmina	Placebo	Eventos adversos geri:1		+	+	+	+	!	!	Low risk
	5	Emre 2004	Rivastigmina	Placebo	Eventos adversos gra:1		+	+	+	+	!	!	Some concerns
	6	Emre 2004	Rivastigmina	Placebo	Descontinuacao por e:1		+	+	+	+	!	!	High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Risco de viés por estudo e desfecho de segurança.

APÊNDICE 6 – RESULTADOS ADICIONAIS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA

Apesar de não se ter priorizado avaliações por outras escalas, apresenta-se aqui como informação complementar os resultados para outras escalas apresentados no estudo de Emre e colaboradores (2004).

A utilização de rivastigmina durante 24 semanas em relação ao placebo foi associada a uma melhora na capacidade de realização de atividades diárias (ADCS-ADL ($p=0,02$)); na gravidade dos sintomas e sofrimento dos pacientes (NPI-10 ($P=0,02$)); na capacidade de atenção (*CDR power of attention tests* ($P=0,009$)); e no desempenho cognitivo (*D-KEFS Verbal Fluency test* ($Ptest < 0.001$)).

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE **136**