

Rivastigmina via transdérmica
(adesivo) para o tratamento de
pacientes com demência leve e
moderadamente grave do tipo
Alzheimer

Nº 224

Setembro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
3.	A TECNOLOGIA	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	13
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	15
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	19
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	19
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	28
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	29
8.	CONSULTA PÚBLICA	30
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	33
10.	DECISÃO	33
11.	REFERÊNCIAS.....	34



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rivastigmina (Exelon® Patch)

Indicação: Doença de Alzheimer (leve e moderadamente grave)

Demandante: Novartis

Contexto: A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo crônico caracterizado por uma deterioração global e não reversível no funcionamento do cérebro, implicando perda de memória e déficit motor e discursivo. No Brasil, a prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos. A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estudo do Rio Grande do Sul. Os fármacos considerados de primeira escolha são os inibidores da colinesterase. Dentre esses, encontra-se a rivastigmina, disponível no SUS na sua apresentação por via oral. Atualmente, a rivastigmina como tratamento por via transdérmica está registrada no País, mas não está disponível no SUS.

Pergunta: O uso de rivastigmina adesivo transdérmico é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer quanto comparado com rivastigmina oral?

Evidências científicas: Um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com quatro braços: placebo, Exelon Patch 10, Exelon Patch 20 e cápsula oral 6mg 2xdia, que estudou mais de 1000 voluntários, foi apresentado como evidência científica. Os resultados do estudo demonstram que a apresentação via transdérmica (Exelon Patch 10) se mostrou superior ao placebo e tão eficaz quanto a apresentação via oral e que os adesivos poderiam apresentar redução de efeitos adversos gastrointestinais. Os dados corroboram outros estudos que avaliaram o adesivo transdérmico e que também demonstraram eficácia e segurança comparável entre as duas formas farmacêuticas (oral e transdérmica) do medicamento. Mais atenção deve ser dada ao tamanho do efeito que estas drogas tem gerado de eficácia no tratamento da doença de Alzheimer.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O preço ofertado pela empresa nessa nova demanda, sofreu uma redução de 2% em relação ao preço proposto em 2015. Além disso, foi proposta uma diminuição na estimativa da população que migraria da donepezila, e galantamina para a rivastigmina transdérmica (de 10% a 30% para 5% a 10%). Porém, ainda sim, há a possibilidade da incorporação da apresentação transdérmica refletir um impacto orçamentário relevante, de cerca de 10 a 30 milhões no terceiro ano, aproximadamente.



Experiência Internacional: O NICE (Inglaterra), o SMC (Escócia) e a PBAC (Austrália) recomendam o uso dos adesivos de rivastigmina. O CADTH (Canadá) não recomenda.

Conclusão: Os resultados apresentados nos ensaios clínicos sugerem que a rivastigmina via transdérmica é tão eficaz e segura quanto a rivastigmina via oral. Entretanto, o tamanho do efeito apresentado é de difícil mensuração, sendo baseado em variações pontuais de pequena magnitude de uma escala específica. O impacto orçamentário para a incorporação da tecnologia diminui significativamente caso seja adotado um preço para o Patch 5 equivalente a Rivastigmina 1,5mg (duas vezes ao dia) e para o Patch 10 equivalente a Rivastigmina 3mg (duas vezes ao dia), que seriam as doses equivalentes de tratamento inicial e de manutenção.

Recomendação da CONITEC: Após a discussão sobre os dados comparativos de eficácia e do impacto orçamentário, a matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

Consulta Pública: Houve 284 contribuições, o ponto principal levantado foi os efeitos colaterais relacionados ao uso do tratamento oral, e a dificuldade de ministrar o medicamento por essa via nesses pacientes, o que teria impacto direto na adesão ao tratamento. O custo do medicamento ao ser comprado pelos pacientes também foi muito relatado. A empresa refez o impacto orçamentário, reconsiderando o custo do medicamento mediante o fechamento de um convênio que o isentaria de ICMS, o que diminuiu os resultados do impacto orçamentário.

Deliberação final: Recomendar a incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 200/2016. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Incorporar a rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 31 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 183, de 22 de setembro de 2016, pág. 41.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo progressivo crônico. Implica em uma deterioração global e não reversível no funcionamento do cérebro, caracterizada clinicamente por perda de memória, déficit motor e discursivo(1). Isso resulta em comprometimento progressivo das atividades cotidianas e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de distúrbios comportamentais(2).

O exame macroscópico do cérebro em indivíduos com doença de Alzheimer (DA) revela redução no peso cerebral. No nível microscópico as placas senis e os emaranhados neurofibrilares são as características histopatológicas típicas observadas nos estudos post mortem(1). Existem diversas teorias por trás da formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares. A hipótese amiloide atualmente é a explicação mais comumente aceita(3). Não se conhece a causa específica da doença de Alzheimer. Acredita-se em alguma predisposição genética e em etiologias não genéticas que são predominantemente ambientais, incluindo como fatores de risco o traumatismo cranioencefálico e o estilo de vida, incluindo tabagismo, obesidade na meia-idade e dieta rica em gorduras saturadas, para o desenvolvimento da DA(4).

Não há um teste diagnóstico definitivo para a doença de Alzheimer, pois a certeza do diagnóstico só pode ser obtida por coleta de tecido cerebral do doente após seu falecimento, para confirmação em exame microscópico. Assim, o diagnóstico é predominantemente baseado em clínicos e por exclusão. Testes cognitivos, exame físico e alguns exames complementares são utilizados para direcionar e definir o diagnóstico da DA.

A DA é o tipo de demência mais comum no mundo. A prevalência da demência vascular e de Alzheimer em pessoas com mais de 65 anos é de 1,6% na África, 3,9% no Leste Europeu, 4,0% na China, 5,4% no Oeste Europeu, e 6,4% na América do Norte(5). Na Europa como um todo, 6% das pessoas com mais de 65 anos e 30% das pessoas com mais de 90 anos têm algum tipo de demência(6). Segundo o PCDT do Ministério da Saúde (2), no Brasil, três estudos investigaram as prevalência e incidência desta doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais(7–9). A prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos



casos(7). A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo(8) e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estudo do Rio Grande do Sul(9). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa é de 1,1 milhão de pessoas com essa condição clínica.

2.2. Tratamento recomendado

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas(2). O tratamento de suporte, com profissionais de saúde mental, associações de pacientes, avaliação de segurança domiciliar da terapia ocupacional são essenciais(1).

Além disso, há tratamento farmacológico com o objetivo de estabilizar o comprometimento cognitivo, comportamental e até modificar as manifestações da doença. Os fármacos considerados de primeira escolha são os inibidores da colinesterase: donepezila, galantamina e rivastigmina. Embora tenham propriedades farmacológicas diferentes, todos eles atuam na mesma via inibindo a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado a função de memória, ao bloquear a enzima acetilcolinesterase(2). Diversos estudos de revisão sistemática (10–14) demonstram a eficácia e a segurança do uso de inibidores de acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer. Abaixo, na Figura 1, apresenta-se o fluxograma de tratamento da DA do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde(2).

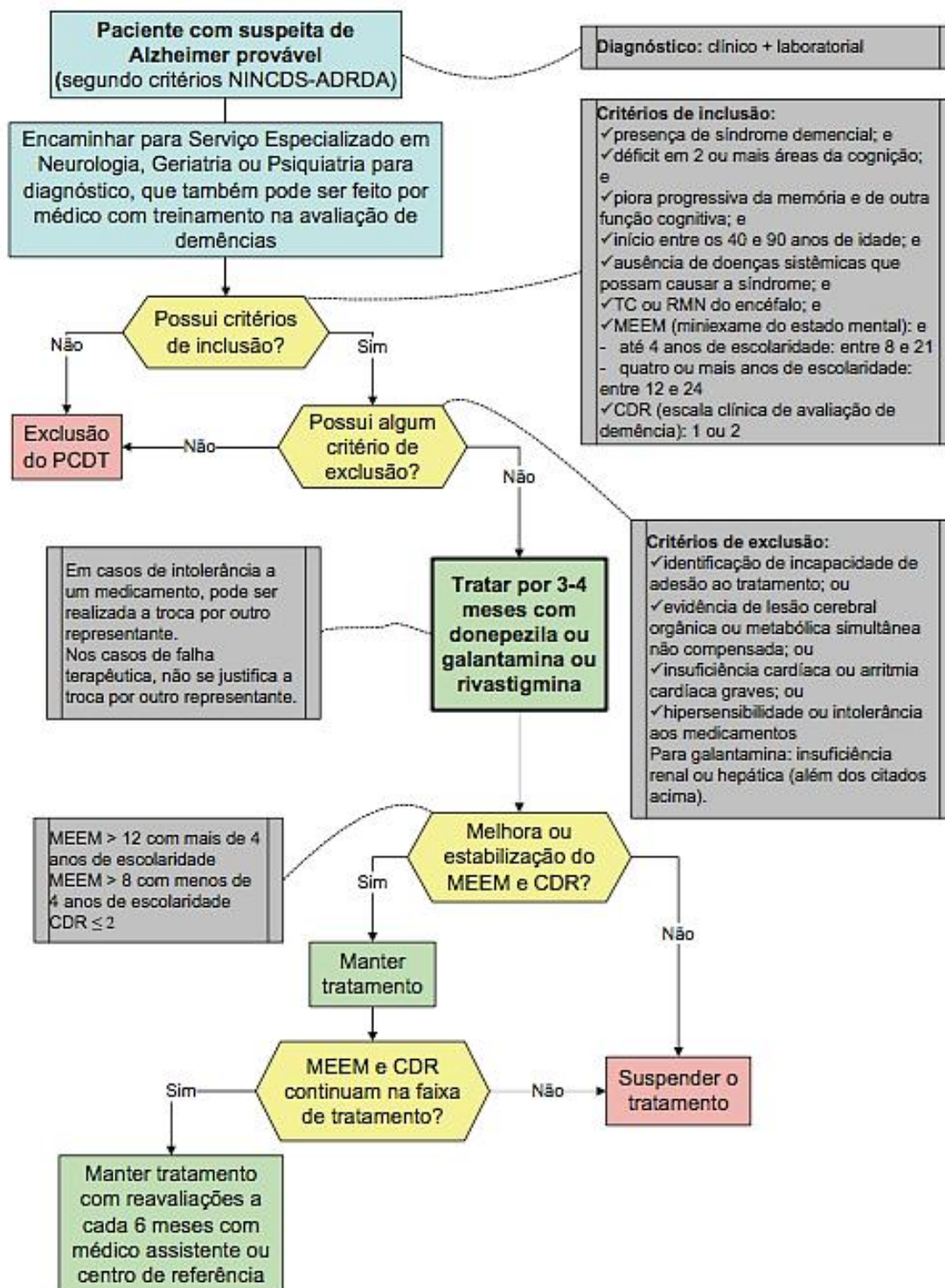


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2).



Todos os inibidores da colinesterase são disponibilizados pelo SUS, sendo a rivastigmina disponibilizada somente na sua forma oral (cápsulas e solução oral). O tratamento é iniciado com 3mg/dia e, após duas semanas, a dose pode ser aumentada para 6mg/dia. As doses da rivastigmina devem ser divididas em duas administrações diárias, junto às refeições. Aumentos subsequentes para 9mg/dia e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. Os eventos os adversos mais comuns são os gastrintestinais (Kurz et al, 2009; Grossberg et al, 2009), devendo ser usada com precaução em pacientes com úlcera péptica, além de história de convulsão, alterações de condução cardíaca e asma(2). Os benefícios esperados são a redução na velocidade de progressão da doença e melhora da memória e da atenção.

Considerando as limitações do uso da rivastigmina quanto à sua tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, em que náusea e vômitos são muitas vezes limitantes, foi desenvolvido o sistema de aplicação transdérmico por meio de patch, que em alguns estudos demonstrou menor efeito adverso gastrointestinal(15) e preferência de uso do paciente(16). Além disso, estudos que fizeram uso da rivastigmina por via transdérmica (Exelon®Patch) mostraram preferência(17) e conveniência(16) de uso pelos cuidadores, boa tolerabilidade da pele(18), menor efeito adverso relacionado ao sistema gastrointestinal(19), impacto nas atividades da vida diária(20) e melhora da satisfação(21) no uso dos adesivos de rivastigmina. Dessa forma, o objetivo deste relatório é a análise técnico-científica da solicitação para incorporação ao SUS da rivastigmina via transdérmica (Exelon®Patch) para o tratamento da doença de Alzheimer.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Rivastigmina

Nome comercial: Exelon® Patch

Fabricante: Novartis

Indicação aprovada na Anvisa:

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer, também conhecida como doença de Alzheimer provável ou doença de Alzheimer. Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson (Registro na ANVISA: 1.0068.0099).

Indicação proposta pelo demandante:

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer, também conhecida como doença de Alzheimer provável ou doença de Alzheimer.

Forma de Administração e Posologia: Via transdérmica. O tratamento é iniciado com a dose diária do Exelon Patch 5. Após, se houver boa tolerância em pelo menos 4 semanas de uso, a dose deve ser aumentada para o Exelon Patch 10, que é a dose efetiva. De acordo com a bula do medicamento Exelon®Patch, pacientes tratados com rivastigmina cápsulas ou solução oral podem ser transferidos para o tratamento com rivastigmina adesivos transdérmicos conforme esquematizado na Figura 2 e resumido a seguir:

- . Um paciente que está recebendo uma dose <6mg/dia de rivastigmina oral pode ser transferido para Exelon Patch 5
- . Um paciente que está recebendo uma dose de 6mg a 12mg/dia de rivastigmina via oral, pode ser diretamente transferido para Exelon Patch 10.
- . Recomenda-se que a aplicação do primeiro adesivo seja feita um dia após a última dose oral.

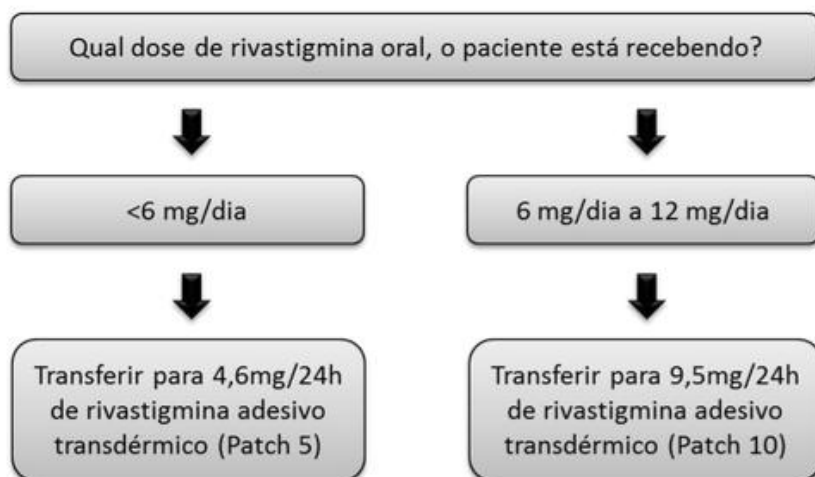


FIGURA 2. RECOMENDAÇÃO DE DOSE PARA TRANSFERÊNCIA DO PACIENTE EM TRATAMENTO COM RIVASTIGMINA ORAL PARA RIVASTIGMINA ADESIVO TRANSDÉRMICO, DE ACORDO COM A BULA DO MEDICAMENTO EXELON PATCH.

Preço proposto para incorporação: O demandante propõe a incorporação de Exelon Patch (rivastigmina) no SUS a um preço equivalente ao preço de aquisição da rivastigmina em cápsulas (Tabela 1).

TABELA 1. APRESENTAÇÃO E PREÇOS DA TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação (por adesivo)*	Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG 0% (por adesivo)**	Preço praticado no SUS (por cápsula)***	%Desconto versus preço ofertado em 2015
Patch 5 (Equivalência de dose oral:cápsulas de 3mg, 2x por dia)	R\$ 4,21	R\$ 8,59	R\$ 2,10	2%
Patch 10 (Equivalência de dose oral:cápsulas de 4,5mg, 2x por dia)	R\$ 4,92	R10,01	R\$ 2,46	2%

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG 0% = Preço Fábrica com aplicação do Coeficiente de adequação de preço e desoneração de ICMS. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>, acesso em 14/04/2016.

*** Dispensa de Licitação No 220/2015, Processo No250000147923201469 - Fornecedor INSTITUTO VITAL BRAZIL S/A. Disponível em: <http://comprasnet.gov.br/aceso.asp?url=/livre/Resultado/conreelit00.asp>, acesso em 07/04/2015.

Contraindicações: O uso de Exelon®Patch é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou a qualquer



excipiente da fórmula. História prévia de reações no local de aplicação de dermatite alérgica de contato com rivastigmina através do sistema transdérmico.

Precauções: Uso incorreto do medicamento e erros de dose resultando em sobredose resultaram em reações adversas graves. Em alguns casos foi necessária a hospitalização, e raramente conduziram à morte. A maioria dos casos de uso incorreto do medicamento e erros de dose envolveu a não remoção do adesivo antigo, quando colocado um novo e o uso de múltiplos adesivos de uma vez. Os pacientes e seus cuidadores devem ser orientados sobre as instruções de administração para Exelon® Patch.

Doenças gastrintestinais

A incidência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com o aumento de doses, particularmente na troca de dose. Se o tratamento for interrompido por três dias, o tratamento deve ser reiniciado com o Exelon® Patch 5.

Transtornos gastrintestinais tais como náusea, vômito e diarreia podem ocorrer no início do tratamento e/ou no aumento de dose. Eles podem ser amenizados com a redução da dose. Em alguns casos, o uso de Exelon® Patch foi descontinuado. Pacientes que apresentam sinais ou sintomas de desidratação resultante de vômitos ou diarreia prolongada podem ser controlados com hidratação i.v. e redução da dose ou descontinuação, se reconhecidos e tratados prontamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Perda de peso

Pacientes com a 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 Exelon® Patch.

Outras reações adversas do aumento da atividade colinérgica

Assim como outras substâncias colinérgicas, deve-se ter cuidado ao utilizar Exelon® Patch:

Em pacientes com doença do nódulo sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular);

Em pacientes com úlceras gástrica ou duodenal ativas ou pacientes pré-dispostos a estas condições, pois a secreção ácido-gástrica pode ser aumentada;

Em pacientes pré-dispostos a obstrução urinária e convulsões, pois os agentes colinomiméticos podem induzir ou exacerbar estas patologias;

Em pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.



Como com outros colinomiméticos, a rivastigmina pode induzir ou exacerbar sintomas extrapiramidais. Em pacientes com demência associada à doença de Parkinson que estavam sendo tratados com Exelon® cápsulas, foi observada piora dos sintomas parkinsonianos, particularmente o tremor. Tais reações adversas podem também ocorrer com o Exelon® Patch, particularmente com Exelon® Patch 15 e Exelon® Patch 20 que proporcionam maior exposição (AUC) que aquela atingida pela administração de Exelon® cápsulas de 6 mg, duas vezes ao dia.

Reações no local de aplicação e reações cutâneas

Reações cutâneas no local da aplicação podem ocorrer com Exelon® Patch e são geralmente de intensidade leve ou moderada. Estas reações não são em si uma indicação de sensibilização. Entretanto, o uso de rivastigmina patch pode levar a dermatite de contato alérgica. Deve-se suspeitar de dermatite de contato alérgica se as reações no local de aplicação se espalharam além do tamanho do adesivo, se houver evidência de uma reação mais intensa no local (por exemplo, eritema aumentando, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhoram significativamente dentro de 48 horas após a remoção do patch . Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado.

Em pacientes que desenvolvem reações no local de aplicação sugestivas de dermatite de contato alérgica ao Exelon® Patch e que continuam precisando de rivastigmina, o tratamento deve ser transferido para a rivastigmina oral somente após testes de alergia negativa e sob rigorosa supervisão médica. É possível que alguns pacientes sensibilizados à rivastigmina por exposição ao adesivo não consigam utilizar a rivastigmina em qualquer forma.

Houve relatos de pós-comercialização isolados de pacientes com dermatites alérgicas (disseminada) quando a rivastigmina foi administrada, independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado. Pacientes e cuidadores devem ser instruídos.

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade

- Mulheres com potencial para engravidar Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina em mulheres em idade fértil.

- Gravidez Em animais prenhas, a rivastigmina e/ou seus metabólitos atravessaram a placenta. Não se sabe se isto ocorre em seres humanos. Em estudos com animais, a rivastigmina não se mostrou teratogênica. Entretanto, a segurança de Exelon® na gravidez humana não foi estabelecida e o mesmo deve ser utilizado em mulheres grávidas apenas se o benefício potencial for superior ao possível risco ao feto. 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.

- Lactação Em animais, a rivastigmina e/ou seus metabólitos foram excretados no leite materno. Não se sabe se Exelon® é excretado no leite materno humano e, portanto, pacientes que utilizam Exelon® não devem amamentar.

- Fertilidade Em ratos machos e fêmeas, não foram observadas reações adversas da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo na geração dos pais ou nos filhos. Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

Condução de veículos e operação de máquinas

A demência associada à doença de Alzheimer e de Parkinson pode causar comprometimento gradual sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. A rivastigmina pode induzir tontura e sonolência, principalmente no início do tratamento ou no aumento de dose. Portanto, em pacientes com demência tratados com rivastigmina, a habilidade de continuar a dirigir veículos ou operar máquinas complexas deve ser rotineiramente avaliada pelo médico.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: NOVARTIS BIOCÊNCIA S.A

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela NOVARTIS sobre eficácia e segurança da nova apresentação via transdérmica da Rivastigmina (Exelon®Patch) para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no

QUADRO 1.

QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com doença de Alzheimer
Intervenção (tecnologia)	Rivastigmina adesivo transdérmico (patch)
Comparação	Rivastigmina oral
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança: Sem restrição de desfechos
Tipo de estudo	Revisão sistemática e ensaio clínico randomizado.

Pergunta: O uso de rivastigmina adesivo transdérmico é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer quando comparado ao uso da rivastigmina oral?

O demandante realizou buscas eletrônicas que foram realizadas até 07/04/2015 em todas as bases obrigatórias, sugeridas pela diretriz para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde, (Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*) e uma base opcional (Embase).

Os detalhes da busca de cada uma das bases de dados são descritos no Quadro 2.



QUADRO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Fonte	Estratégia de busca
Pubmed	<p>Linha da Patologia ou Condição: ("Alzheimer Disease"[Mesh])</p> <p>Linha da Intervenção: ("Phenylcarbamates"[Mesh]) AND (patch OR transdermal OR transcutaneous)</p> <p>Filtros: (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])) search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]</p> <p>Estratégia: (((((((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))))) OR (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh])) AND ("Phenylcarbamates"[Mesh]) AND (patch OR transdermal OR transcutaneous)))</p>
Lilacs	Alzheimer AND rivastigmine
Cochrane	rivastigmine AND alzheimer AND patch
Embase	('alzheimer disease'/exp AND 'rivastigmine'/exp AND 'transdermal patch'/exp) AND (('systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis') OR ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'))



Um total de 118 citações foram encontradas com a estratégia de busca nas 4 bases de dados. Após uso de critério de inclusão e exclusão na leitura de título, resumo, texto integral e avaliação da qualidade segundo critérios de JADAD, 2 artigos, relacionados a um estudo e sua extensão, foram incluídos como evidência (Quadro 3).

QUADRO 3. ESTUDOS SELECIONADOS APÓS LEITURA DE TÍTULO, RESUMO E TEXTO INTEGRAL.

Estudo	Escore Jadad	Qualidade da evidência
Winblad et al., 2007(19)	4	Alta
Grossberg et al., 2009*(22)	2*	Baixa*

*Este estudo é um estudo de extensão, open label, do mesmo estudo Winblad et al. 2007.

4.1. Evidência Clínica

- **Estudo 1:** Winblad et al(23). IDEAL: A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S14-22. (Há uma publicação duplicada: Winblad et al(19). A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer’s disease—rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 456–467).
- **Estudo 1.1:** Grossberg et al(22). Safety and Tolerability of the Rivastigmine Patch: Results of a 28-week Open-label Extension. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Apr-Jun;23(2):158-64.

O Estudo IDEAL consistiu em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo e ativo-controlado – com duração de 24 semanas(19,23), e uma fase de extensão aberta de 28 semanas(22). Conduzido entre 2003 e 2006, o estudo IDEAL teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do adesivo de rivastigmina em pacientes com doença de Alzheimer comparado ao uso oral e ao uso placebo.

Um amostra de 1.195 pacientes foram randomizados em 4 grupos: Exelon® patch 10cm², Exelon® patch 20cm², Exelon® cápsulas (6mg) ou placebo. Diariamente todos os pacientes aplicavam um adesivo, contendo rivastigmina ou placebo, além de ingerirem 2 cápsulas, com o medicamento ou placebo. Os desfechos primários avaliados foram mudanças na escala ADAS-cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive subscale) e na ADCS-CGIC



(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change). Desfechos secundários incluíram a escala MMSE (Mini Mental State Examination), ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living), NPI (Neuropsychiatric Inventory), teste do desenho do relógio e o teste das trilhas parte A. Eventos adversos e sinais de reação cutânea foram avaliados. O estudo ainda incluiu um questionário para avaliar a preferência do cuidador ao tratamento com o medicamento via oral ou transdérmica, os resultados foram publicados em outro artigo(17).

Resultados:

970 (81,2%) pacientes completaram o estudo. 95,9% dos pacientes que receberam Exelon®Patch 10cm² (9,5mg/24h) versus 64,4% dos pacientes que receberam rivastigmina cápsulas 12mg/dia alcançaram sua dose terapêutica alvo no final do período de manutenção. Na 24^a semana, os pacientes de todos os grupos de tratamento com rivastigmina apresentaram melhora estatisticamente significativa na escala ADAS-cog vs. o grupo placebo ($p < 0,05$). O adesivo de 10 cm² teve eficácia similar a cápsula de 6mg (tomado 2x por dia), e o adesivo de 20 cm² foi superior a ambos. Também houve melhor em relação ao placebo na escala ADCS-CGIC.

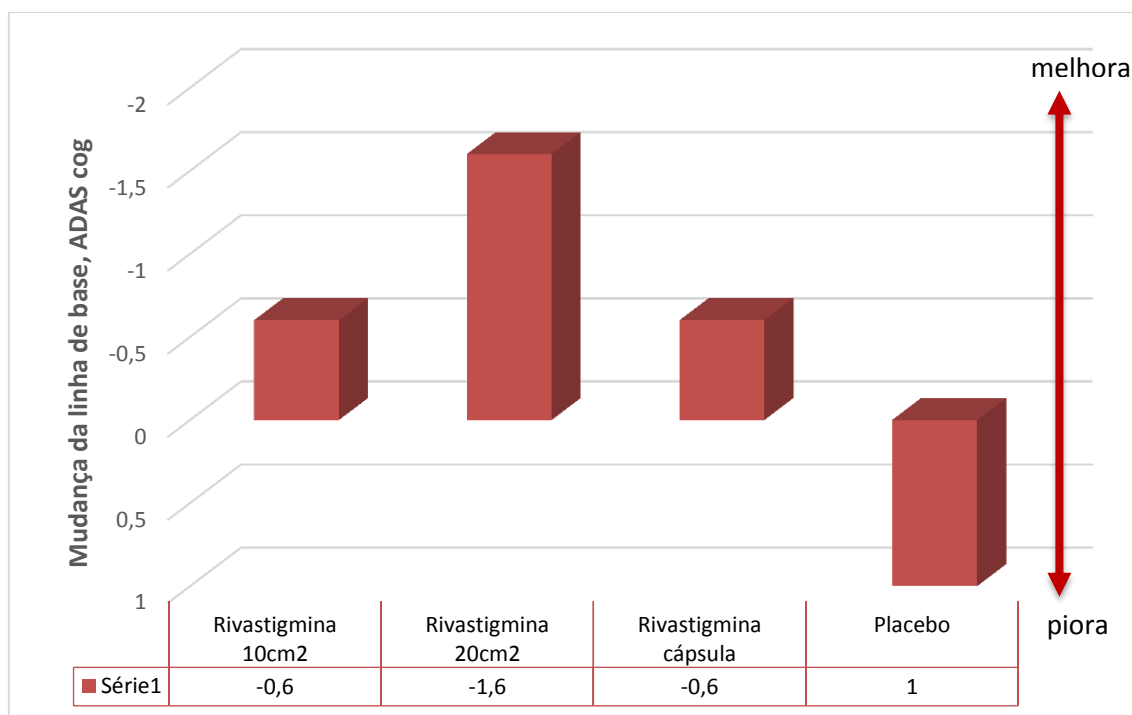


FIGURA 3. MUDANÇA NO ESCORE ADAS-COG EM RELAÇÃO AO LINHA DE BASE, SEMANA 24.



Em relação à preferência do cuidador, dados publicados em outro artigo(17), 1.059 cuidadores preencheram o questionário *AD Caregiver Preference Questionnaire* (ADCPQ) e mais de 70% demonstraram preferência pelo uso do adesivo. A facilidade do uso, facilidade de seguir uma programação, satisfação geral e menor interferência com as atividades diárias foram alguns dos aspectos relacionados à preferência pelo uso do adesivo.

A taxa de efeitos adversos (EAs) no grupo Exelon®patch 10 cm² foi aproximadamente duas vezes menor do que no grupo da cápsula, exceto pela classificação de “qualquer evento adverso”. A tolerabilidade cutânea ao adesivo foi boa, com quase todos (>90%) pacientes apresentando nenhuma irritação, irritação leve ou moderada (Tabela 2).

TABELA 2. EVENTOS ADVERSO MAIS COMUNS (>5%) EM QUALQUER GRUPO (MODIFICADO DE WINBLAD ET AL, 2007)

Eventos adversos	Adesivo 10cm ² (n=291)	Adesivo 20cm ² (n=303)	Cápsulas (n=294)	Placebo (n=302)
Qualquer evento adverso	147(51%)	200(66%)* **	186(63%)* **	139(46%)
Nausea	21(7%)	64(21%)* **	68(23%)* **	15(5%)
Vomito	18(6%)	57(19%)* **	50(17%)* **	10(3%)
Diarréia	18(6%)	31(10%)* **	16(5%)	10(3%)
Perda de peso	8(3%)	23(8%)* **	16(5%)* **	4(1%)
Vertigem	7(2%)	21(7%)*	22(8%)* **	7(2%)
Perda de apetite	2(1%)	15(5%)* **	12(4%)*	3(1%)
Dor de cabeça	10(3%)	13(4%)	18(6%)* **	5(2%)
Asthenia	5(2%)	9(3%)	17(6%)* **	3(1%)

*p≤0,05 vs. placebo, **p≤0,01 vs. Placebo, ***p≤0,001 vs. placebo

Dos 970 pacientes que completaram o ensaio clínico, duplo-cego de 24 semanas (estudo IDEAL), 870 pacientes entraram para a fase de extensão de mais 28 semanas, que teve como objetivo avaliar a segurança e a tolerabilidade do Exelon®patch a longo prazo. Nesta fase, os pacientes foram alocados diretamente para Exelon®Patch 10cm² (9,5mg/24h) ou para Exelon® Patch 20cm² (17,4mg/24h)(22). Os resultados demonstraram a segurança e a tolerabilidade do tratamento com Exelon® Patch 10cm² (9,5mg/24h) ao longo de um ano, bem como os benefícios cognitivos e funcionais sustentados. Da mesma forma que no estudo duplo-cego, a



tolerabilidade cutânea ao adesivo durante a fase de extensão aberta também foi boa. A transferência direta para a dose terapêutica alvo de 9,5mg/24h (Exelon® Patch 10cm²) para entrada na fase de extensão foi bem tolerada pelos pacientes que receberam qualquer forma de rivastigmina (oral ou patch) durante o estudo duplo-cego.

Discussão:

Os critérios de elegibilidade foram bem descritos e os testes de diagnóstico da doença de Alzheimer também foram utilizados instrumentos corretos. No entanto, apesar do estudo ser descrito como randomizado e duplo cego, pouco detalhamento foi dado na descrição dos materiais e métodos. Há citação de que o processo de randomização foi realizado por um sistema de resposta de voz interativa e que todos os participantes envolvidos no estudo ficaram “cegos” até que todos os dados fossem coletados, mas não houve nenhum detalhamento de como o processo ocorreu e nenhuma garantia de que eles conseguiram manter o sigilo da randomização. Tornando, desta forma, o processo de randomização e de cegamento não muito claro.

Nos três grupos que receberam o tratamento ativo, mais de 20% não completaram o estudo até a semana 24, enquanto que somente 11,1% no grupo placebo não terminaram o estudo. A menor taxa de descontinuação por efeito adverso foi do grupo placebo, 5%, e maior taxa foi do grupo que utilizou o adesivo transdérmico de 10cm², 9,6%, que não mostraram diferença estatisticamente significativa. As taxas de descontinuação por efeito satisfatório foi similar, com diferença $\leq 1\%$ entre o grupo placebo e os grupos que utilizaram adesivo transdérmico.

Ponto alto de discussão é a magnitude da eficácia que a rivastigmina apresenta nas escalas utilizadas. A ferramenta de avaliação ADAS foi concebida para medir a gravidade dos sintomas mais importantes da doença de Alzheimer (DA). Sua subescala ADAS-cog é o instrumento mais popular de testes cognitivos utilizados em ensaios clínicos. O ADAS-Cog original (Rosen et al. 1984) inclui 11 itens que avaliam a função cognitiva. Os domínios incluem itens de memória, linguagem, praxia e orientação. A escala possibilita 70 pontos no total, 48 para os primeiros 9 itens, e 22 para os dois últimos itens. O desempenho dos testes é avaliada por erros nos seguintes comandos: nomear objetos reais e dos dedos, a práxis de construção (cópia de formas geométricas), praxis ideacionais (elaboração de uma carta para envio), orientação, uma tarefa de recordação de 10 palavras e uma tarefa de reconhecimento de 12 itens. Escores mais altos refletem maior comprometimento cognitivo. O estudo mostra que a



eficácia da Rivastigmina é menor que 2 pontos, podendo atingir uma diferença de 3 pontos quando comparado ao grupo controle-placebo. Essa magnitude de 3 pontos, cai na Rivastigmina via transdérmica de 10cm², para uma magnitude de 1 ponto, e essa magnitude em relação a uma escala que vai de 0 a 70 pontos é preocupante no cenário de tratamento dos pacientes com a DA.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (

QUADRO 1) e, nenhum estudo adicional foi identificado e incluído neste relatório.

4.2. Avaliação econômica

Por se tratar de solicitação de incorporação de uma apresentação transdérmica de um princípio ativo (rivastigmina) já disponível no SUS para a mesma indicação, sem alegação e comprovação de benefício adicional em termos de efetividade, além da proposta de preços equivalentes ao uso da apresentação oral, ou seja, sem potenciais alterações nos custos e nas consequências comparativas, os estudos econômicos foram facultados nesta avaliação. Todavia, mesmo neste cenário, torna-se necessária a análise de impacto orçamentário.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação da rivastigmina (adesivo transdérmico) para o tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer, a empresa construiu um modelo baseado no impacto orçamentário exposto no Relatório de Recomendação da CONITEC nº 206 de janeiro de 2016, que avaliou a incorporação de rivastigmina transdérmica no SUS.

Para estimar a população elegível, o modelo considerou a migração de pacientes que utilizam qualquer alternativa oral atualmente disponível no CEAF (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) e a migração de pacientes que já utilizam o adesivo de rivastigmina por outras vias de acesso (mercado privado) que foi estimado pelo demandante em 40.000 indivíduos.



Adicionalmente a taxa de crescimento populacional de 0,83 % foi atribuída ao longo do período de análise (IBGE 2015). A tabela abaixo apresenta uma estimativa de pacientes com Doença de Alzheimer tratados no Brasil por 3 anos (sem rivastigmina adesivo no SUS).

TABELA 3 - ESTIMATIVA DE PACIENTES COM DOENÇAS DE ALZEHMER TRATADOS NO BRASIL EM 3 ANOS

SUS	ANO 0*	ANO 1	ANO 2	ANO 3
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	8.617	8.689	8.761	8.833
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR 120ML	5.567	5.613	5.660	5.707
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	11.426	11.521	11.616	11.713
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	5.750	5.798	5.846	5.894
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	10.539	10.626	10.715	10.804
DONEPEZILA	55.566	56.027	56.492	56.961
GALANTAMINA	24.624	24.828	25.034	25.242
PRIVADO				
PATCH 5	10.000	10.083	10.167	10.251
PATCH 10	30.000	30.249	30.500	30.753

*Dados de pacientes no mercado público foi baseado no número de pacientes atendidos no CEAF em 2014, disponível no relatório de recomendação da CONITEC (nº206, de janeiro de 2016)

Distribuição de Pacientes

Foi estimado que de 30% a 50% dos pacientes tratados com rivastigmina na forma oral, migrariam para a forma transdérmica, sendo que pacientes em uso de rivastigmina 1,5mg migrariam para o adesivo Patch 5, e pacientes em uso de rivastigmina nas demais apresentações migrariam para o Patch 10.

Quanto a migração de pacientes que já acessam o adesivo no mercado privado, estimou-se que de 10% a 30% da demanda, migraria para o sistema público. A difusão da tecnologia adotada no modelo foi de 20% no primeiro ano, 50% no segundo e 100% no terceiro ano. Essas estimativas colocadas foram propostas no relatório da CONITEC (Janeiro/2016) e repetidas nessa análise de impacto orçamentário.

Com relação aos pacientes tratados com donepezila e galantamina que fariam a migração, foi assumida uma menor proporção de pacientes do que a proposta no relatório anterior da CONITEC. A empresa justifica que por não haver diferença de eficácia entre a galantamina, donepezila e rivastigmina (Birks 2006)(24), presume-se que a substituição de um fármaco por outro só seria justificada por intolerância ao medicamento ou por falta de



resposta clínica. Considerando que os três fármacos já estão disponíveis no SUS, assumiu-se que quase todos os pacientes intolerantes já tenham migrado para as outras terapias. Desse modo, foi adotada a estimativa de 5% a 10% para a migração da donepezila e galantamina para a rivastigmina adesivo transdérmico, Patch 10 em ambos os casos. A seguir, se expõe uma tabela com a estimativa dos pacientes por tratamento ao longo dos 3 anos:

TABELA 4 - ESTIMATIVA DE PACIENTES POR TRATAMENTO AO LONGO DE 3 ANOS

MEDICAMENTO	ANO 1	ANO 2	ANO 3
Cenário sem rivastigmina transdérmica:			
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	8.689	8.761	8.833
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR 120ML	5.613	5.660	5.707
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	11.521	11.616	11.713
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	5.798	5.846	5.894
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	10.626	10.715	10.804
DONEPEZILA	56.027	56.492	56.961
GALANTAMINA	24.828	25.034	25.242
Cenário com rivastigmina transdérmica e taxa mínima de migração de pacientes:			
PATCH 5	723	1.822	3.675
PATCH 10	3.427	8.639	17.421
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	8.167	7.447	6.183
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR 120ML	5.276	4.811	3.995
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	10.830	9.874	8.199
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	5.450	4.969	4.126
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	9.989	9.107	7.563
DONEPEZILA	55.467	55.080	54.113
GALANTAMINA	24.580	24.409	23.980
Cenário com rivastigmina transdérmica e taxa máxima de migração de pacientes:			
PATCH 5	1.474	3.715	7.492
PATCH 10	6.788	17.111	34.505
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	7.820	6.570	4.417
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR 120ML	5.052	4.245	2.853
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	10.369	8.712	5.856
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	5.218	4.384	2.947
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	9.564	8.036	5.402
DONEPEZILA	54.907	53.668	51.265
GALANTAMINA	24.332	23.783	22.718

Custo dos medicamentos

O preço da rivastigmina transdérmica que está sendo ofertado ao SUS pela empresa é de: R\$126,42 e R\$147,59 por embalagem contendo 30 adesivos de Exelon Patch 5 e Exelon Patch 10, respectivamente.



Para os demais medicamentos já disponíveis no CEAf, foram utilizados os mesmos preços descritos no Relatório da CONITEC de janeiro/2016. A tabela a seguir mostra a estimativa do custo anual por paciente:

TABELA 5 - ESTIMATIVA DO CUSTO ANUAL POR PACIENTE

Medicamento	Posologia	Valor Unitário*	Custo por dia	Custo anual por paciente
PATCH 5	1 adesivo/dia	R\$ 4,21	R\$ 4,21	R\$ 1.538,11
PATCH 10	1 adesivo/dia	R\$ 4,92	R\$ 4,92	R\$ 1.795,65
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	2 cp/dia	R\$ 1,89	R\$ 3,78	R\$ 1.379,70
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR120ML	8 mg/dia	R\$ 156,10	R\$ 5,20	R\$ 1.899,22
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	2 cp/dia	R\$ 2,15	R\$ 4,30	R\$ 1.569,50
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	2 cp/dia	R\$ 2,46	R\$ 4,92	R\$ 1.795,80
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	2 cp/dia	R\$ 2,51	R\$ 5,02	R\$ 1.832,30
DONEPEZILA	10 mg/dia	R\$ 0,35	R\$ 0,35	R\$ 127,75
GALANTAMINA	16 mg/dia	R\$ 7,08	R\$ 7,08	R\$ 2.584,20

*Os valores unitários foram extraídos a partir dos seguintes documentos: 1)Rivastigmina cápsulas: Contrato nº 31/2015, firmado entre o Ministério da Saúde e o Instituto Vital Brasil, por meio do Complexo de desenvolvimento Produtivo; 2) Rivastigmina solução oral: Relatório de recomendação da CONITEC nº206, de janeiro/2016; 3) Donepezila 10mg: Ata de Registro de Preços nº 80/2010; 4)Galantamina: Valor financiado pelo Ministério da Saúde (Portaria GM/MS nº1.554/2013).

Resultados

A incorporação da rivastigmina transdérmica no SUS segundo o modelo apresentado pela empresa, gerou um impacto orçamentário de aproximadamente, R\$ 2 a 6 milhões no primeiro ano e de 12 a 30 milhões no terceiro ano após a incorporação (Tabela 6).

**TABELA 6- RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

MEDICAMENTO	ANO 1	ANO 2	ANO 3
<i>Cenário sem rivastigmina transdérmica (Exelon Patch):</i>			
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	R\$ 11.987.553	R\$ 12.087.049	R\$ 12.187.372
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR 120ML	R\$ 10.660.695	R\$ 10.749.178	R\$ 10.838.397
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	R\$ 18.081.952	R\$ 18.232.032	R\$ 18.383.358
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	R\$ 10.411.555	R\$ 10.497.970	R\$ 10.585.104
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	R\$ 19.470.888	R\$ 19.632.496	R\$ 19.795.446
DONEPEZILA	R\$ 7.157.475	R\$ 7.216.882	R\$ 7.276.782
GALANTAMINA	R\$ 64.161.498	R\$ 64.694.038	R\$ 65.230.998
Custo total anual	R\$ 141.931.613	R\$ 143.109.646	R\$ 144.297.456
<i>Cenário com rivastigmina transdérmica e taxa mínima de migração de pacientes:</i>			
PATCH 5	R\$ 1.112.009	R\$ 2.803.098	R\$ 5.652.726
PATCH 10	R\$ 6.153.760	R\$ 15.512.092	R\$ 31.281.684
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	R\$ 11.268.299	R\$ 10.273.992	R\$ 8.531.160
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR 120ML	R\$ 10.021.053	R\$ 9.136.802	R\$ 7.586.878
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	R\$ 16.997.035	R\$ 15.497.227	R\$ 12.868.350
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	R\$ 9.786.861	R\$ 8.923.275	R\$ 7.409.573
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	R\$ 18.302.634	R\$ 16.687.622	R\$ 13.856.812
DONEPEZILA	R\$ 7.085.900	R\$ 7.036.460	R\$ 6.912.943
GALANTAMINA	R\$ 63.519.883	R\$ 63.076.687	R\$ 61.969.449
Custo total anual	R\$ 144.247.435	R\$ 148.947.253	R\$ 156.069.575
Diferença vs. cenário sem Exelon Patch:	R\$ 2.315.822	R\$ 5.837.607	R\$ 11.772.119
<i>Cenário com rivastigmina transdérmica e taxa máxima de migração de pacientes:</i>			
PATCH 5	R\$ 2.266.916	R\$ 5.714.328	R\$ 11.523.514
PATCH 10	R\$ 12.188.676	R\$ 30.724.605	R\$ 61.959.238
RIVASTIGMINA 1,5MG CAPSULAS	R\$ 10.788.797	R\$ 9.065.287	R\$ 6.093.686
RIVASTIGMINA 2MG/ML SOL ORAL FR 120ML	R\$ 9.594.625	R\$ 8.061.884	R\$ 5.419.198
RIVASTIGMINA 3 MG CAPSULAS	R\$ 16.273.757	R\$ 13.674.024	R\$ 9.191.679
RIVASTIGMINA 4,5MG CAPSULAS	R\$ 9.370.399	R\$ 7.873.478	R\$ 5.292.552
RIVASTIGMINA 6MG CAPSULAS	R\$ 17.523.799	R\$ 14.724.372	R\$ 9.897.723
DONEPEZILA	R\$ 7.014.325	R\$ 6.856.037	R\$ 6.549.104
GALANTAMINA	R\$ 62.878.268	R\$ 61.459.336	R\$ 58.707.899
Custo total anual	R\$ 147.899.562	R\$ 158.153.351	R\$ 174.634.593
Diferença vs. cenário sem Exelon Patch:	R\$ 5.967.948	R\$ 15.043.706	R\$ 30.337.137

Comparativo com o impacto Relatório de Recomendação da CONITEC nº 206 de janeiro de 2016.

Em resumo, dentre as diferenças existentes entre o impacto proposto pela empresa e o realizado no relatório da CONITEC janeiro/2016, destaca-se a menor proporção da população que migraria da donepezila, e galantamina para a rivastigmina transdérmica (de 10% a 30% para 5% a 10%). Houve também uma diminuição no preço de 2% em relação ao relatório anterior, para ambas as apresentações (Patch 5 e 10).



Em comparação aos resultados da análise anterior, estimou-se uma redução no impacto de R\$7 a R\$28 milhões, (28% a 35%, respectivamente), acumulados ao longo de 3 anos de incorporação. Tais resultados estão resumidos na tabela a seguir:

TABELA 7 - COMPARATIVO ENTRE O IMPACTO DO ÚLTIMO RELATÓRIO E DO ATUAL

Ano	Dossiê atual – Novartis		Relatório CONITEC 2016		Diferença	
	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima
1º ano	R\$ 2.315.822	R\$ 5.967.948	R\$ 3.235.607	R\$ 9.360.642	-R\$ 919.785	-R\$ 3.392.694
2º ano	R\$ 5.837.607	R\$ 15.043.706	R\$ 8.085.598	R\$ 23.402.091	-R\$ 2.247.990	-R\$ 8.358.385
3º ano	R\$ 11.772.119	R\$ 30.337.137	R\$ 16.180.684	R\$ 46.801.087	-R\$ 4.408.565	-R\$ 16.463.950
Total acumulado	R\$ 19.925.548	R\$ 51.348.791	R\$ 27.501.888	R\$ 79.563.820	-R\$ 7.576.340	-R\$ 28.215.029

Impacto Orçamentário com nova proposta de preço

Na demanda apresentada pela empresa com a redução de 2% no preço do patch, o preço do Patch 10 foi equiparado ao preço da Rivastigmina 4,5mg (2cp/dia), já que ambos são intercambiáveis e passíveis de migração do tratamento oral com 4,5mg para o Patch 10.

Foi construído pelos técnicos do DGITS, um novo impacto orçamentário com uma nova proposta de preço que equipara o preço do Patch 10 ao da Rivastigmina 3mg duas vezes ao dia (6 mg) e o Patch 5 ao da Rivastigmina 1,5 mg duas vezes ao dia (3mg). Ambas as dosagens e apresentações são intercambiáveis e passíveis de migração respectivamente.

Os custos anuais de tratamento, para essa nova estimativa de preço estão descritos na tabela a seguir:

TABELA 8 – CUSTOS DE TRATAMENTO PARA A NOVA PROPOSTA DE PREÇO

Medicamento	Posologia	Custo anual
Patch 5	1 adesivo/dia	R\$ 1379,7
Patch 10	1 adesivo/dia	R\$ 1569,2
Rivastigmina 1,5 mg	2 cápsulas/dia	R\$ 1379,7
Rivastigmina 2mg	2 cápsulas/dia	R\$ 1899,22
Rivastigmina 3mg	2 cápsulas/dia	R\$ 1569,5
Rivastigmina 4,5mg	2 cápsulas/dia	R\$ 1795,8
Rivastigmina 6mg	2 cápsulas/dia	R\$ 1832,3



Donepezila	2 cápsulas/dia	R\$ 127,75
Galantamina	2 cápsulas/dia	R\$ 2584,2

Além disso, em consulta ao Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF), concluiu-se que pacientes que utilizam outros medicamentos por via oral (galantamina e donepezila) no SUS poderão migrar para a rivastigmina transdérmica, tendo em vista a comodidade de administração, principalmente nos casos em que o paciente apresenta dificuldade para deglutir. Em sua argumentação, a empresa considera que não há diferença de eficácia entre a donepezila, galantamina e rivastigmina, assim, a substituição de um fármaco por outro só seria justificada pela intolerância ao medicamento ou pela falta de resposta clínica. Segundo a empresa, considerando que os três fármacos já estão disponíveis no SUS, seria razoável assumir que quase todos os pacientes intolerantes já teriam migrado para outras terapias. Entretanto, a alegação da empresa não se baseou em estudos ou análise de dados que subsidiassem esses valores.

Dados provenientes do SIA/SUS e do HÓRUS-Especializado demonstram que houve uma migração de fármacos entre os pacientes com Doença de Alzheimer, na ordem de 4 a 12% no período entre 2014 e 2015, variando de acordo com o ano e base utilizada. Tal migração pode ser justificada pela intolerância ou falta de resposta clínica; entretanto, no caso da rivastigmina transdérmica, o diferencial da comodidade posológica em relação aos demais medicamentos é um fator importante a ser considerado em uma análise de impacto orçamentário visto que a taxa de migração provavelmente será maior do que a habitual. Pacientes com Doença de Alzheimer e com dificuldades de deglutição poderão se beneficiar do uso da rivastigmina transdérmica. Estudo comparativo que avaliou a dificuldade de deglutição em idosos com e sem Doença de Alzheimer no Piauí, em 2009, demonstrou que 53,5% (n=23) dos idosos com Doença de Alzheimer possuíam dificuldade em ingerir comprimidos, enquanto que em idosos saudáveis, esse número foi de 25,5% (n=18). Ressalta-se que 55,8% dos pacientes com Doença de Alzheimer avaliados nesse estudo possuíam escala CDR \leq 2, que é um dos critérios de inclusão do PCDT publicado pelo MS.

Dados da Farmácia Escola de Joinville, demonstram que em junho de 2016, dentre os 485 indivíduos que recebem os medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer, 1,44% possuíam a forma mais grave de disfagia, pois recebem nutrição enteral devido ao fato de se alimentarem exclusivamente por sonda.



Dessa forma, adotou-se uma taxa de migração de 5% a 20%, neste relatório. Tal taxa representa um valor um pouco superior ao encontrado nas bases de dados analisadas, para contemplar a migração devido à comodidade posológica, e ao mesmo tempo é um valor intermediário entre o apresentado no relatório anterior e o percentual estimado pela empresa produtora. Todos os outros parâmetros relacionados a taxas de migração, difusão da tecnologia e etc, foram mantidos.

A tabela a seguir mostra os resultados do impacto orçamentário com a essa nova proposta de preço para a incorporação e com as novas taxas de migração da donezepila e da galantamina:

TABELA 9 - RESULTADOS DO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM O NOVO PREÇO SUGERIDO

Ano	Nova proposta		Relatório CONITEC 2016		Diferença	
	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima
1º ano	R\$1.425.238,75	R\$5.308.544,12	R\$3.325.607	R\$9.360.642	R\$ - 1.900.368,25	R\$-4.052.097,88
2ºano	R\$3.592.639,87	R\$13.381.485,30	R\$8.085.598	R\$23.402.091	R\$ - 4.492.958,13	R\$-10.020.605,70
3ºano	R\$7.244.866,15	R\$26.984.908,96	R\$16.180.684	R\$46.801.087	R\$ - 8.935.817,85	R\$-19.816.178,04
Total acumulado	R\$12.262.744,77	R\$45.674.938,38	R\$27.501.888	R\$79.563.820	R\$- 15.239.143,23	R\$-33.888.881,62

Este novo modelo mostra um resultado mais favorável, e a estimativa de impacto que antes era entre R\$19.925.548 e R\$51.348.791, diminui para um valor entre R\$12.262.744,77 e R\$45.674.938,38.

Novos preços de compra já foram pactuados pelo Ministério da Saúde para a rivastigmina comprimido e para a donezepila e estão aguardando publicação no Diário Oficial da União. Foi realizado um cenário do impacto orçamentário com esses novos preços, mantendo o valor do Patch 10 equivalente ao da Rivastigmina 3mg (2cp/dia) o do Patch 5 equivalente ao da Rivastigmina 1,5mg (2cp/dia), bem como as novas taxas de migração da donezepila e galantamina. Para os medicamentos que não tiveram seu valor repactuado, os valores foram mantidos. O valor unitário e o custo anual de tratamento com esses novos valores estão descritos na tabela abaixo:



TABELA 10 – CUSTO ANUAL E VALOR UNITÁRIO DOS MEDICAMENTOS COM OS NOVOS PREÇOS PACTUADOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Medicamento	Valor unitário	Custo anual (2cp/dia)
Donepezila 10 mg (por comprimido)	R\$ 0,29	R\$ 105,85
Rivastigmina 1,5 mg (por capsula)	R\$ 1,80	R\$1.314,00
Rivastigmina 3 mg (por capsula)	R\$ 2,04	R\$1.489,20
Rivastigmina 4,5 mg (por capsula)	R\$ 2,34	R\$1.708,20
Rivastigmina 6 mg (por capsula)	R\$ 2,38	R\$1.737,40

O resultado da simulação com os novos preços, mostra um impacto ainda menor com a incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico. Ao final de três anos, o impacto ficaria em torno de R\$11.155.791,28 podendo chegar a R\$42.070.512,09. O resumo dos resultados dessa simulação estão descritos na tabela a seguir:

TABELA 11- RESULTADOS DO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM O OS NOVOS PREÇOS PACTUADOS.

Ano	Nova proposta		Relatório CONITEC 2016		Diferença	
	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima
1º ano	R\$1.296.585,71	R\$4.889.626,24	R\$3.325.607	R\$9.360.642	R\$-2.029.021,29	R\$-4.471.015,76
2ºano	R\$ 3.268.333,83	R\$12.325.490,97	R\$8.085.598	R\$23.402.091	R\$-4.817.264,17	R\$-11.076.600,03
3ºano	R\$6.590.871,75	R\$24.855.394,88	R\$16.180.684	R\$46.801.087	R\$-9.589.812,25	R\$-21.945.692,12
Total acumulado	R\$11.155.791,28	R\$42.070.512,09	R\$27.501.888	R\$79.563.820	R\$-16.346.096,72	R\$-37.493.307,91

Parcerias produtivas, financiamento, aquisição e distribuição pelo Ministério da Saúde

É importante lembrar que a rivastigmina oral passou a ser objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) em 2009, com previsão de produção local pelo Instituto Vital Brasil. Foi constatada queda nas compras registradas no SIASG em 2012 e 2013, explicada pela aquisição do produto da PDP desde 2012. De acordo com o Ministério da Saúde, as PDP pretendem racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva de gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no país de produtos estratégicos.(25)

Com relação ao financiamento, aquisição e distribuição pelo Ministério da Saúde dos medicamentos, a tabela seguir descreve como se dá o processo.



TABELA 12- FINANCIAMENTO, AQUISIÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA ALZHEIMER NO SUS

Doença ou Agravo	Situação Clínica (CID-10)	Medicamento	Grupo
Doença de Alzheimer	G30.0 - Doença de Alzheimer de início precoce G30.1 - Doença de Alzheimer de início tardio G30.8 - Outras formas de doença de Alzheimer	Donepezila 5 mg (por comprimido)	1A
		Donepezila 10 mg (por comprimido)	1A
		Galantamina 8 mg (por cápsula de liberação prolongada)	1B
		Galantamina 16 mg (por cápsula de liberação prolongada)	1B
		Galantamina 24 mg (por cápsula de liberação prolongada)	1B
		Rivastigmina 1,5 mg (por cápsula)	1A
		Rivastigmina 2,0 mg/mL solução oral (por frasco de 120 mL)	1B
		Rivastigmina 3 mg (por cápsula)	1A
		Rivastigmina 4,5 mg (por cápsula)	1A
		Rivastigmina 6 mg (por cápsula)	1A

Medicamentos pertencentes ao grupo 1, são de responsabilidade de financiamento do Ministério da Saúde, divididos entre grupo 1A e 1B. Os medicamentos do grupo 1A são de aquisição centralizada e fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal. Já os medicamentos do Grupo 1B, são financiados mediante transferências de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias estaduais.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O NICE (Inglaterra) recomenda o uso da rivastigmina via oral e via transdérmica.

O SMC (Escócia) recomenda o uso da rivastigmina via oral e via transdérmica.

Na Austrália, recomenda-se o uso da rivastigmina via oral e transdérmica

O CADTH não recomendou a incorporação e pontuou o seguinte:

1. Em comparação com placebo, os resultados com Exelon® patch mostraram diferenças estatisticamente significativas, mas clinicamente muito pequena em algumas das medidas desfechos considerados importantes na doença de Alzheimer;
2. Exelon® patch está associado a uma maior incidência de eventos adversos relacionados com o tratamento quando comparado com placebo;
3. A relação de custo-efetividade do Exelon® patch em relação ao melhor cuidado de suporte não foi favorável no contexto do Canadá em 2008.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência disponível sobre a eficácia e segurança do uso do adesivo de rivastigmina para tratamento da doença de Alzheimer se resume a um ensaio clínico randomizado (nível de evidência 1b e grau de recomendação A).

Os resultados apresentados pelo estudo Winblad et al, 2007(19) e de Grossberg et al, 2009(22) sugerem que a rivastigmina via transdérmica é tão eficaz e segura quanto a rivastigmina via oral. Todavia, a tradução do tamanho do efeito apresentado pelos desfechos avaliados é de difícil mensuração, sendo baseado em variações pontuais de pequena magnitude de uma escala específica. Os resultados de melhoria cognitivas após seis meses de uso da rivastigmina, medidos pelas Escalas ADAS-cog e ADCS-CGIC foram de apenas 2 pontos em uma escala de 120 pontos, o que pode ser irrelevante clinicamente.

Mesmo com o cenário de equivalência de preços no tratamento em forma oral, e a redução de preço pelo demandante, a reconsideração sobre o impacto demonstra que ainda há a possibilidade da incorporação da apresentação transdérmica refletir um impacto orçamentário relevante em três anos, da ordem de 10 a 40 milhões, aproximadamente.

O impacto orçamentário para a incorporação da tecnologia, diminui significativamente caso seja adotado um preço para o Patch 10 equivalente a Rivastigmina 3mg (2cp/dia) e para o Patch 5, equivalente a Rivastigmina 1,5mg (2cp/dia).

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 46ª reunião do plenário do dia 28/06/2016 apreciaram a proposta de incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento da doença de Alzheimer.

Considerou-se que, apesar de eficácia e segurança se apresentar semelhante nos desfechos relacionados a cognição considerados, e da redução de preço de 2% proposta pela empresa; em estudo realizado pelo DGITS, foi demonstrado que a proposta de equivalência de preço trazida pela empresa, representaria impacto orçamentário significativo para o SUS, sobretudo, nos primeiros anos de incorporação. Tal estudo mostra que uma equivalência de preço mais conservadora, e que não foi proposta pela empresa, poderia reduzir esse impacto.



8. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 284 contribuições durante a consulta pública do relatório que tratou da demanda sobre “Rivastigmina via transdérmica no tratamento da doença de Alzheimer”. As contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as 258 contribuições enviadas pelo formulário de experiência ou opinião (Gráfico 1), 11 foram excluídas por serem duplicatas ou sem conteúdo. Das 249 restantes, 43,4% (n= 108) se referiram a contribuições de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 12,8% (n= 32) de profissionais de saúde, e 43,8% (n=109) se declararam sem experiência com a tecnologia.

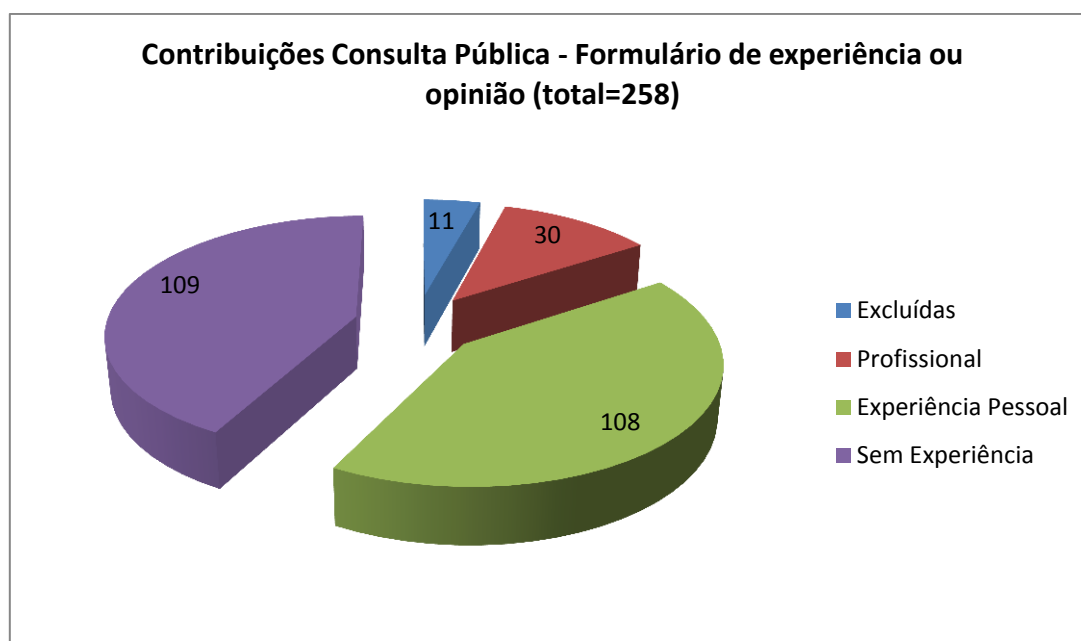


GRÁFICO 1. CONTRIBUIÇÃO DA CONSULTA PÚBLICA RECEBIDAS ATRAVÉS DE FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Os motivos apresentados nas contribuições de experiência e opinião foram categorizados em: eficácia da terapia, segurança e tolerabilidade do medicamento (seja do adesivo ou dos comprimidos utilizados para o tratamento por via oral), relação do paciente com o medicamento (principalmente sobre as vantagens em administrar o medicamento na forma de adesivo) e custos relacionados ao gasto do próprio bolso dos pacientes para comprar o adesivo. A distribuição de frequência a qual os motivos aparecem nas contribuições, estão mostradas no gráfico a seguir:

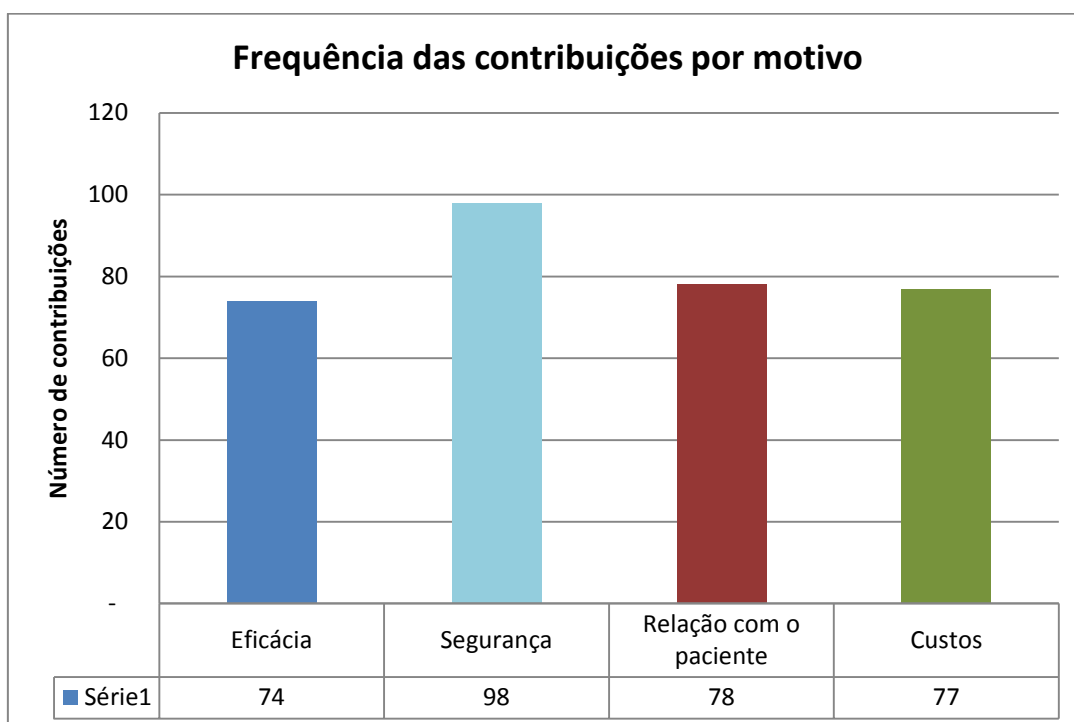


GRÁFICO 2- FREQUENCIA DAS CONTRIBUIÇÕES POR MOTIVO

Além das contribuições, de experiência ou opinião, houve 26 contribuições encaminhadas no formulário técnico-científico, 5 foram excluídas (duplicatas ou sem conteúdo) e 21 foram consideradas. Dessas, 90% (19) não apresentavam motivo ou embasamento técnico e das duas que o possuíam, uma foi a contribuição do demandante.

A contribuição da empresa ressalta que todos os outros medicamentos atualmente disponibilizados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF/SUS) para o tratamento da DA (rivastigmina oral, galantamina e donepezila) são isentos do ICMS, ao contrário dos adesivos transdérmicos de rivastigmina, o que dificulta a comparabilidade direta dos preços. Para tal, o demandante declara solicitar a inclusão no Convenio ICMS 87/02 para que o mesmo benefício da isenção de ICMS seja aplicado às apresentações de adesivos transdérmicos de rivastigmina. Com a isenção de ICMS, o Exelon Patch 5 passaria a ter um custo menor que o da apresentação oral (cápsulas de 1,5 mg) e o Exelon Patch 10 teria um custo equivalente ao custo da Rivastigmina de 3mg. O quadro abaixo demonstra essa configuração:



TABELA 13 – PREÇO DOS MEDICAMENTOS APÓS DESCONTO DO ICMS

Medicamento	Custo anual	
	Com ICMS	Sem ICMS
RIVASTIGMINA 1,5MG*	-	1.314,00
RIVASTIGMINA 3 MG*	-	1.489,20
RIVASTIGMINA 4,5MG*	-	1.708,20
RIVASTIGMINA 6MG*	-	1.737,40
PATCH 5	1.538,11	1.276,65
PATCH 10	1.795,68	1.490,42

*Preços já ajustados conforme última compra do MS (julho/2016).

O demandante construiu um novo modelo de impacto orçamentário que considerou os preços descontados do ICMS e manteve os mesmos parâmetros (de migração de pacientes e de difusão da tecnologia) propostos no relatório que foi à consulta pública. Abaixo segue tais parâmetros:

TABELA 14 - PARAMETROS UTILIZADOS NO MODELO APÓS A CONSULTA PÚBLICA

TRATAMENTO (ANTES DA MIGRAÇÃO)	TAXA DE MIGRAÇÃO	
	MÍNIMA	MÁXIMA
RIVASTIGMINA ORAL (via CEAF)	30%	50%
DONEPEZILA (via CEAF)	5%	20%
GALANTAMINA (via CEAF)	5%	20%
RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA (via Sistema de Saúde Privado)	10%	30%

O resultado do cálculo do novo impacto orçamentário em comparação ao impacto orçamentário que foi para consulta pública pode ser observado na tabela a seguir:

TABELA 15 - RESULTADOS DO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APÓS A CONSULTA PÚBLICA

Ano	Preço Patch sem ICMS*		Relatório CONITEC (julho/16) [#]		Diferença	
	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima
1° ano	R\$ 1.273.742	R\$ 4.844.784	R\$ 1.425.239	R\$ 5.308.544	-R\$ 151.496	-R\$ 463.760
2° ano	R\$ 3.210.786	R\$ 12.212.490	R\$ 3.592.640	R\$ 13.381.485	-R\$ 381.854	-R\$ 1.168.995
3° ano	R\$ 6.474.871	R\$ 24.627.707	R\$ 7.244.866	R\$ 26.984.909	-R\$ 769.995	-R\$ 2.357.202
Total acumulado	R\$ 10.959.399	R\$ 41.684.981	R\$ 12.262.745	R\$ 45.674.938	-R\$ 1.303.346	-R\$ 3.989.957



9. DELIBERAÇÃO FINAL

Considerando a nova proposta que contempla a isenção de ICMS, onde o Exelon Patch 5 passaria a ter um custo menor que o da apresentação oral (cápsulas de 1,5 mg) e o Exelon Patch 10 teria um custo equivalente ao custo da Rivastigmina de 3mg, como também, que os estudos comprovam similaridade com rivastigmina oral e o uso de adesivo tem perfil de segurança mais aceitável sem efeitos gastrointestinais, aos 04 (quatro) dias do mês de agosto de 2016, os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação n 200/2016. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 31, DE 20 DE SETEMBRO DE 2016
Torna pública a decisão de incorporar a rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

11. REFERÊNCIAS

1. BMJ Best Practice. Demência de Alzheimer. 2015.
2. Ministério da Saúde - Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Doença de Alzheimer. Portaria SAS/MS no 1.298, de 21 de novembro de 2013. 2013.
3. Hardy J. An "anatomical cascade hypothesis" for Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 1992 Jun;15(6):200–1.
4. Lee Y, Back JH, Kim J, Kim S-H, Na DL, Cheong H-K, et al. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr.* 2010 Mar;22(2):174–87.
5. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry.* 2007 Jul;20(4):380–5.
6. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000 Jan;54(11 Suppl 5):S4–9.
7. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* Jan;16(2):103–8.
8. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* Jan;18(4):241–6.
9. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009 Sep;22(3):181–7.
10. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatrics.* 2009 Jun;21(05):813.
11. Lockhart IA, Mitchell SA, Kelly S. Safety and Tolerability of Donepezil, Rivastigmine and Galantamine for Patients with Alzheimer's Disease: Systematic Review of the "Real-World" Evidence. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009 Jan;28(5):389–403.
12. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2012 Jan;16(21):1–470.
13. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of



- donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013 Jan;35(2):349–61.
14. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014 Jan;41(2):615–31.
 15. Lee J-H, Sevigny J. Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* Jan;25(1):58–62.
 16. Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease. *Neurologia.* 2011 Jun;26(5):262–71.
 17. Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R, et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 May;22(5):485–91.
 18. Cummings JL, Farlow MR, Meng X, Tekin S, Olin JT. Rivastigmine transdermal patch skin tolerability: results of a 1-year clinical trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Drug Investig.* 2010 Jan;30(1):41–9.
 19. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 May;22(5):456–67.
 20. Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011 Feb;26(1):65–71.
 21. Boada M, Arranz FJ. Transdermal is better than oral: observational research of the satisfaction of caregivers of patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013 Jan;35(1-2):23–33.
 22. Grossberg G, Sadowsky C, Frösth H, Frölich L, Nagel J, Tekin S, et al. Safety and tolerability of the rivastigmine patch: results of a 28-week open-label extension. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* Jan;23(2):158–64.
 23. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology.* 2007 Jul;69(4 Suppl 1):S14–22.
 24. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2006 Jan;(1):CD005593.
 25. Costa RDF da, Osorio-de-Castro CGS, Silva RM da, Maia A de A, Ramos M de CB, Caetano R, et al. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. *Cien Saude Colet.* ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva; 2015 Dec;20(12):3827–38.