

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

Nº 206

Janeiro/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	29
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	30
8.	CONSULTA PÚBLICA	31
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	35
10.	DECISÕES	36
11.	REFERÊNCIAS.....	37



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rivastigmina (Exelon® Patch)

Indicação: Demência 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 foi igual ao preço da rivastigmina via oral, já adquirida pelo SUS. Porém, foi considerado que a incorporação da nova apresentação trará um impacto orçamentário incremental devido aos seguintes fatos: 1) Migração de pacientes utilizando a rivastigmina por via oral para o adesivo transdérmico; 2) Migração de pacientes utilizando outros medicamentos para a rivastigmina transdérmica; 3) Pacientes que já fazem uso da rivastigmina transdérmica adquirida por conta própria ou



financiada por outro ente federativo passariam a receber o medicamento pelo SUS. Portanto, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 3 a 9 milhões no primeiro ano e de R\$ 16 a 47 milhões no terceiro ano após a incorporação.

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

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 à incorporação.

Consulta Pública: Houve 584 contribuições, o ponto principal levantado foi a melhor adesão ao tratamento, que está relacionado à facilidade de uso dos adesivos e ao menor efeito adverso de náusea e vômito. Além disso, o cuidador tem preferência no uso dos adesivos no cuidado ao paciente e os profissionais da saúde também contribuíram com a experiência na indicação em relação a melhor adesão e consequente melhor efetividade do tratamento. No entanto, o impacto orçamentário que a apresentação transdérmica pode gerar ao SUS é fator importante para a não incorporação de uma tecnologia que mostra eficácia limitada e é similar ao tratamento já disponibilizado no SUS.

Deliberação final: Recomendar a não incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 176/2015.

Decisão: Não incorporar o uso da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 8 publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) nº 18, de 27 de janeiro de 2016, pág. 57.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo progressivo crônico. Implica 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 o 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(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).

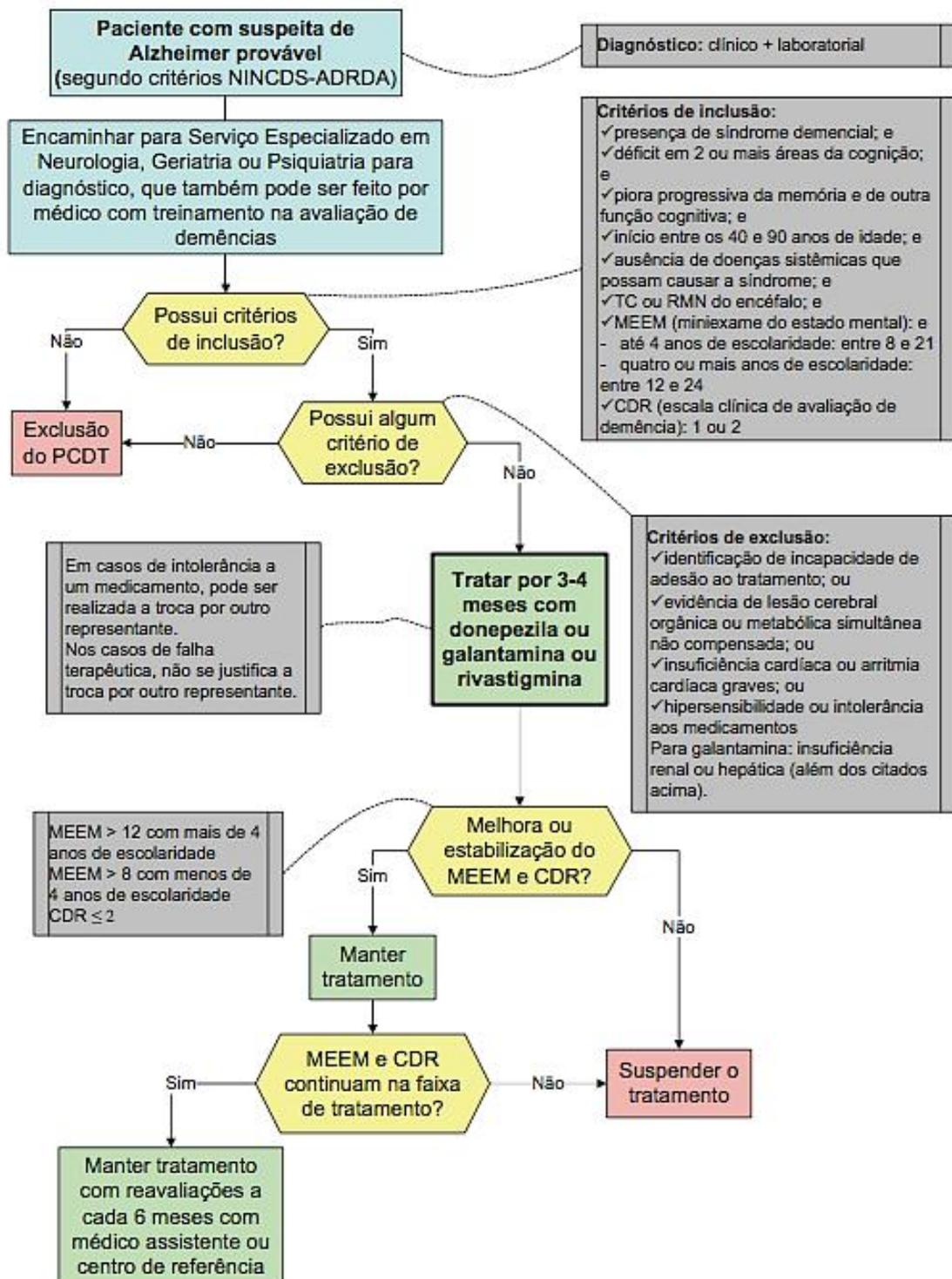


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2).



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.

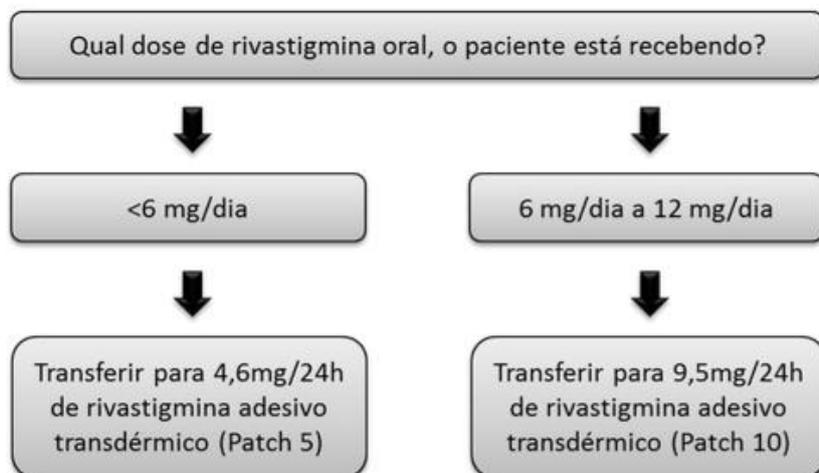


FIGURA 2. RECOMENDAÇÃO DE DOSE PARA TRANSFERÊNCIA DO PACIENTE EM TRATAMENTO COM RIVASTIGMINA ORAL PARA RIVASTIGMINA ADESIVO TRANSDÉRMICO, DE ACORDO COM A BULA DO MEDICAMENTO EXELON PATCH.

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 (Quadro 1).

QUADRO 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)***
Patch 5 (Equivalência de dose oral:cápsulas de 3mg, 2x por dia)	R\$ 4,30	R\$ 7,64	R\$ 2,15
Patch 10 (Equivalência de dose oral:cápsulas de 6mg, 2x por dia)	R\$ 5,02	R\$ 8,91	R\$ 2,51

*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 29/09/2015.

*** 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/conrelit00.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 BIOCÍENCIA 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 na

Tabela 1.

TABELA 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-científico do Ministério da Saúde, (Registro Cochrane Central de Ensaio 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 uma 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 24ª 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.

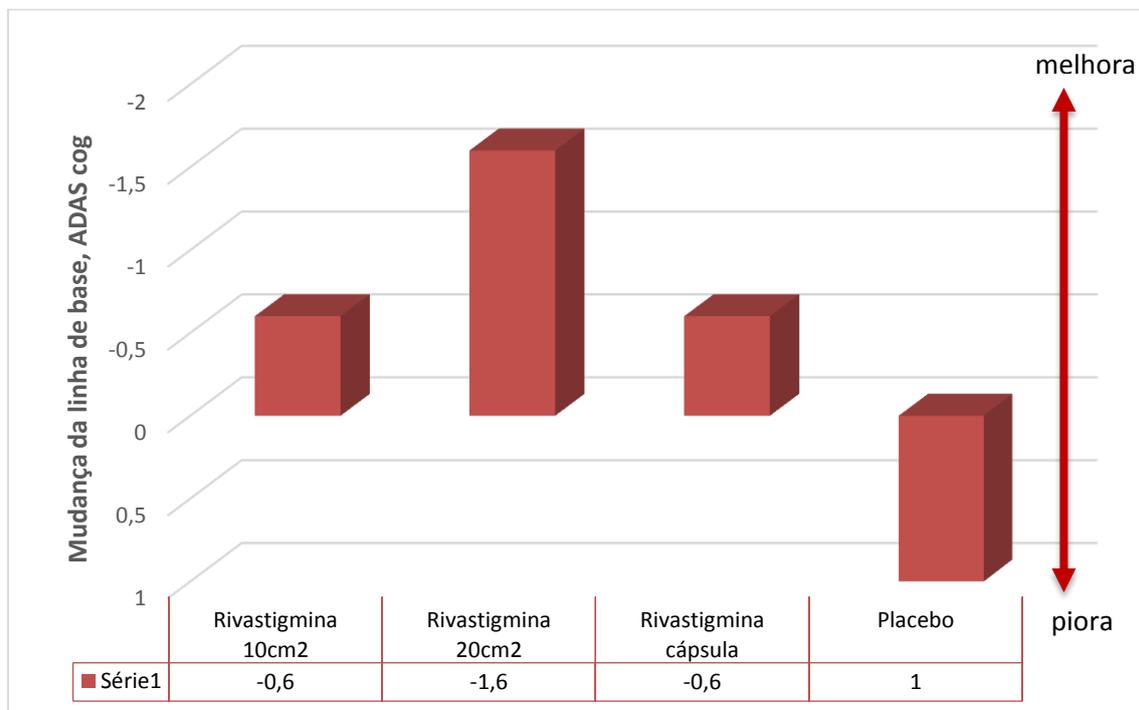


FIGURA 3. MUDANÇA NO ESCORE ADAS-COG EM RELAÇÃO AO LINHA DE BASE, SEMANA 24.



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%)
Astenia	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), praxia 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 (

Tabela 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

Dado o condicionante da incorporação da apresentação transdérmica equivaler ao custo diário da apresentação em cápsula, o demandante ressalta que a sua disponibilização não deve representar gastos incrementais.

Todavia, a efetiva substituição do uso oral pelo adesivo por parte dos pacientes já em tratamento pode não ser imediata, necessitando ser prevista a disponibilização de ambos os tratamentos num determinado horizonte temporal. Da mesma forma, a migração de pacientes em uso de outros tratamentos orais preconizados no protocolo (donepezila e galantamina) pode gerar impactos no orçamento e também deve ser prevista. Além disso, é correto supor



que haverá um aumento de demanda para a forma transdérmica devido à assistência de pacientes que já fazem uso do produto por outras formas de acesso (ex: compra direta).

Assim, embora a hipótese de incorporação da rivastigmina transdérmica seja que não haverá custos adicionais entre as apresentações, há fatores que devem ser considerados, como, por exemplo, a migração de pacientes que utilizam outros medicamentos e o aumento de demanda. A seguir, são apresentadas essas estimativas, construídas com a colaboração do Departamento da Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS).

Com base nos dados de consumo e registro de pacientes do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), estima-se que aproximadamente 42.000 pacientes utilizaram rivastigmina no ano de 2014. Desses, 27,3% utilizam a rivastigmina de 3,0 mg (cápsula) e 25% utilizam de 6mg (cápsula). Segundo a posologia recomendada no PCDT da Doença de Alzheimer, a dose da rivastigmina oral é de 3 mg/dia no início do tratamento, podendo ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. Aumentos subsequentes para 9 e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. As doses devem ser divididas em duas administrações, junto às refeições. Dessa forma, a partir da concentração de rivastigmina utilizada pelo paciente, pode-se estimar a dose mínima que o paciente administra (Tabela 5). Enfatiza-se que se trata da dose mínima pelo fato de que o paciente pode realizar composição de dose com outras concentrações. Porém, essa composição não é comum. Dados do Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HÓRUS) demonstram que em setembro de 2015, dos 794 pacientes que receberam a rivastigmina 3 mg pelo CEAF, 82% utilizam a dose de 6 mg/dia. Conforme demonstrado na Tabela 5, observa-se que há uma grande amplitude de doses utilizadas pelos pacientes (3 – 12 mg/dia), na qual a maioria utiliza a dose de 6 mg/dia.

TABELA 5: NÚMERO DE PACIENTES ATENDIDOS NO CEAF (2014) COM ESTIMATIVA DE DOSE MÍNIMA UTILIZADA

Medicamento	Nº pacientes	Estimativa de dose mínima utilizada
RIVASTIGMINA 1,5 MG (CAPSULA)	8.617	3 mg/dia
RIVASTIGMINA 2,0 MG/ML SOLUÇÃO ORAL (FRASCO DE 120 ML)	5.567	-
RIVASTIGMINA 3 MG (CAPSULA)	11.426	6 mg/dia
RIVASTIGMINA 4,5 MG (CAPSULA)	5.750	9 mg/dia



RIVASTIGMINA 6 MG (CAPSULA)	10.539	12 mg/dia
-----------------------------	--------	-----------

Já a posologia da rivastigmina transdérmica indica que o tratamento deve ser iniciado com a rivastigmina transdérmica de 5 cm² (Exelon Patch 5). Após, se houver boa tolerância em pelo menos 4 semanas de uso, a dose deve ser aumentada para a rivastigmina transdérmica de 10 cm² (Exelon Patch 10), que é a dose efetiva. Ou seja, em caso de boa tolerância, todos os pacientes que estivessem utilizando a rivastigmina transdérmica de 5 cm², migrariam para o a rivastigmina transdérmica de 10 cm². De acordo com a Figura 2, os pacientes que utilizam uma dose de 6 mg/dia ou mais, em cápsula, poderão migrar para a rivastigmina transdérmica de 10 cm², o que gerará um gasto incremental para o SUS para os pacientes que utilizam uma dose de 6 e 9 mg/dia em comprimido (Figura 4).

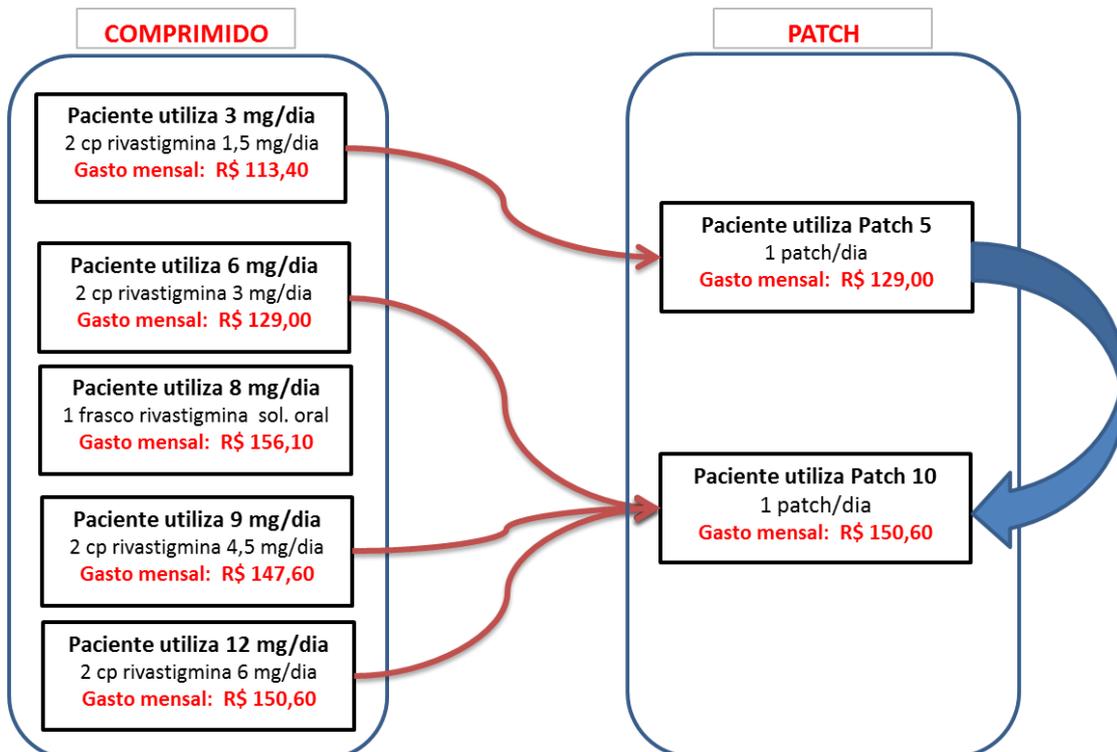


FIGURA 4. DIAGRAMA MOSTRANDO A ALTERAÇÃO DE GASTOS COM A MIGRAÇÃO PARA RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA. FONTE: DAF/SCTIE/MS

Além do mais, pacientes que utilizam outros medicamentos por via oral (galantamina e donepezila) poderão migrar para a rivastigmina transdérmica. Ao analisar o gasto de tratamento mensal com cada medicamento, observa-se que há grande variação a depender do



fármaco e da via de administração (Tabela 6). Nesse sentido, faz-se necessário considerar esse cenário na avaliação de impacto orçamentário.

TABELA 6: GASTO MENSAL POR PACIENTE PARA TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO COM MEDICAMENTOS PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

MEDICAMENTO	VALOR UNITÁRIO*	POSOLOGIA DE MANUTENÇÃO	GASTO MENSAL/PCTE
DONEPEZILA 10 MG (COMPRIMIDO)	R\$ 0,35	10 mg/dia	R\$ 10,50
GALANTAMINA 16 MG (CAPSULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA)	R\$ 7,08	16 mg/dia	R\$ 212,40
RIVASTIGMINA 3 MG (CAPSULA)	R\$ 2,15	6 mg/dia, dividida em 2 doses	R\$ 129,00
RIVASTIGMINA 6 MG (CAPSULA)	R\$ 2,51	Dose máxima: 12 mg/dia, dividida em 2 doses	R\$ 150,60
RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA 10 CM ²	R\$ 5,02	Exelon Patch 10, que é a dose efetiva	R\$ 150,60

* Os valores unitários foram extraídos a partir dos seguintes documentos: 1) Donepezila 10 mg: Ata de Registro de Preços nº 80/2010; 2) Rivastigmina cápsula: Contrato nº 31/2015, firmado entre Ministério da Saúde e Instituto Vital Brazil, por meio do Complexo de Desenvolvimento Produtivo; 3) Rivastigmina transdérmica: proposta apresentada pelo demandante; 4) Galantamina: valor financiado pelo Ministério da Saúde (Portaria GM/MS nº 1.554/2013).

Também é prudente supor que haverá um aumento de demanda para a forma transdérmica com base na migração de pacientes que já fazem uso do produto por outras formas de acesso (ex: compra direta ou disponibilizado de forma suplementar por outro ente federativo), o que acarretará em um gasto adicional decorrente da incorporação.

Para análise de impacto orçamentário, será considerado um horizonte temporal de 3 anos, assumindo, de forma arbitrária, uma taxa de difusão da rivastigmina transdérmica, aplicada sobre os pacientes sujeitos à migração, de 20% no primeiro ano, 50% no ano 2 e 100% no ano 3.

Esta análise de impacto orçamentário considera três variáveis que influenciam a incorporação de rivastigmina transdérmica no âmbito do SUS: 1) Possibilidade de migração de pacientes em uso de rivastigmina por via oral para o adesivo transdérmico; 2) Possibilidade da migração de pacientes que utilizam outros fármacos (donepezila e galantamina) para uso da



rivastigmina transdérmica; 3) Migração de pacientes que já fazem uso do produto por outras formas de acesso para o SUS.

Em relação à migração de pacientes em uso de rivastigmina por via oral para a forma transdérmica em 3 anos, estima-se que haverá uma taxa de 30 a 50% de substituição. Considerando a figura 2, assume-se que pacientes que utilizam a rivastigmina 1,5 mg migrarão para a rivastigmina transdérmica 5 cm² enquanto que as demais apresentações migrarão para a rivastigmina transdérmica 10 cm². Desta forma, a partir do número de pacientes atendidos no CEAF em 2014, estima-se que 12.270 a 20.951 pacientes poderão migrar da rivastigmina via oral para a transdérmica (Tabela 7).

TABELA 7: ESTIMATIVA DE PACIENTES QUE MIGRARÃO DA RIVASTIGMINA VIA ORAL PARA A TRANSDÉRMICA EM 3 ANOS

MEDICAMENTO	Nº PCTES	30% MIGRAÇÃO		50% MIGRAÇÃO	
		PATCH 5	PATCH 10	PATCH 5	PATCH 10
RIVASTIGMINA 1,5 MG (CAPSULA)	8.617	2.585		4.309	
RIVASTIGMINA 2,0 MG/ML SOLUÇÃO ORAL (FRASCO DE 120 ML)	5.567		1.670		2.784
RIVASTIGMINA 3 MG (CAPSULA)	11.426		3.428		5.713
RIVASTIGMINA 4,5 MG (CAPSULA)	5.750		1.425		2.875
RIVASTIGMINA 6 MG (CAPSULA)	10.539		3.162		5.270
TOTAL	41.899	2.585	9.685	4.309	16.642

A partir dessa migração, haverá um impacto orçamentário de R\$ 262.809,60 a R\$ 441.570,00 no primeiro ano, R\$ 650.276,40 a R\$ 1.103.846,40 no segundo ano e de R\$ 1.313.529,60 a R\$ 2.207.210,40 no terceiro ano (Tabelas 8, 9 e 10).



TABELA 8: COMPARAÇÃO ENTRE O GASTO DE TRATAMENTO POR PACIENTE COM RIVASTIGMINA POR VIA ORAL E TRANSDÉRMICA

Migração	Gasto de tratamento manutenção mensal com VO / pcte	Gasto de tratamento manutenção mensal com Patch / pcte	Gasto incremental mensal com o Patch / pcte	Gasto incremental anual com o Patch / pcte
RIVASTIGMINA 1,5 MG (CAP) -> PATCH 5	R\$ 113,40	R\$ 129,00	R\$ 15,60	R\$ 187,20
RIVASTIGMINA 2,0 MG/ML SOL. ORAL -> PATCH 10	R\$ 156,10	R\$ 150,60	-R\$ 5,50	-R\$ 66,00
RIVASTIGMINA 3 MG (CAP) -> PATCH 10	R\$ 129,00	R\$ 150,60	R\$ 21,60	R\$ 259,20
RIVASTIGMINA 4,5 MG (CAP) -> PATCH 10	R\$ 147,60	R\$ 150,60	R\$ 3,00	R\$ 36,00
RIVASTIGMINA 6 MG (CAP) -> PATCH 10	R\$ 150,60	R\$ 150,60	R\$ 0,00	R\$ 0,00

VO= via oral

TABELA 9: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A SUBSTITUIÇÃO DE 30% DOS PACIENTES EM USO DA RIVASTIGMINA ORAL PARA A TRANSDÉRMICA

MIGRAÇÃO	30% de migração em 3 anos	1º ANO			2º ANO			3º ANO		
		Número de pacientes	Impacto Patch 5 (R\$)	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 5 (R\$)	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 5 (R\$)	Impacto Patch 10 (R\$)
RIVASTIGMINA 1,5 MG (CAP) -> PATCH 5	2.585	517	96.782,40		1.293,00	242.049,60		2.585,00	483.912,00	
RIVASTIGMINA SOL. ORAL -> PATCH 10	1.670	334		-22.044,00	935,00		-61.710,00	1.670,00		-110.220,00
RIVASTIGMINA 3 MG (CAP) -> PATCH 10	3.428	686		177.811,20	1.714,00		444.268,80	3.428,00		888.537,60
RIVASTIGMINA 4,5 MG (CAP) -> PATCH 10	1.425	285		10.260,00	713,00		25.668,00	1.425,00		51.300,00



RIVASTIGMINA 6 MG (CAP) -> PATCH 10	3.162	632		0,00	1.581,00		0,00	3.162,00		0,00
TOTAL	12.270	2.454	96.782,40	166.027,20	6.236,00	242.049,60	408.226,80	12.270,00	483.912,00	829.617,60

TABELA 10: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A SUBSTITUIÇÃO DE 50% DOS PACIENTES EM USO DA RIVASTIGMINA ORAL PARA A TRANSDÉRMICA

MIGRAÇÃO	50% de migração em 3 anos	1º ANO			2º ANO			3º ANO		
		Número de pacientes	Impacto Patch 5 (R\$)	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 5 (R\$)	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 5 (R\$)	Impacto Patch 10 (R\$)
RIVASTIGMINA 1,5 MG (CAP) -> PATCH 5	4.309	862	161.366,40		2.155,00	403.416,00		4.309,00	806.644,80	
RIVASTIGMINA SOL. ORAL -> PATCH 10	2.784	557		-36.762,00	1.392,00		-91.872,00	2.784,00		-183.744,00
RIVASTIGMINA 3 MG (CAP) -> PATCH 10	5.713	1.143		296.265,60	2.857,00		740.534,40	5.713,00		1.480.809,60
RIVASTIGMINA 4,5 MG (CAP) -> PATCH 10	2.875	575		20.700,00	1.438,00		51.768,00	2.875,00		103.500,00
RIVASTIGMINA 6 MG (CAP) -> PATCH 10	5.270	1.054		0,00	2.635,00		0,00	5.270,00		0,00
TOTAL	20.951	4.191	161.366,40	280.203,60	10.477,00	403.416,00	700.430,40	20.951,00	806.644,80	1.400.565,60



Em relação à migração de donepezila e galantamina para a rivastigmina transdérmica, presume-se que haverá uma substituição em torno de 10 a 30% dos pacientes atendidos no CEAF, ao longo de 3 anos. Para isso, utilizou-se o número de pacientes tratados no CEAF, em 2014, a saber: 55.566 com donepezila e 24.624 com galantamina. Para análise do impacto orçamentário a seguinte posologia dos medicamentos foi considerada: 10 mg/dia para donepezila, 16 mg/dia para galantamina e 1 patch/dia de rivastigmina transdérmica 10 cm².

A partir desses pressupostos, a migração de pacientes em uso da donepezila ou galantamina para a rivastigmina transdérmica, gerará um impacto orçamentário de R\$ 1.502.946,00 a R\$ 4.509.777,60 no primeiro ano, de R\$ 3.759.145,20 a R\$ 11.273.331,60 no segundo ano e de R\$ 7.516.609,20 a R\$ 22.547.404,80 no terceiro ano (Tabela 11, 12 e 13).

TABELA 11: COMPARAÇÃO ENTRE O GASTO DE TRATAMENTO POR PACIENTE COM DONEPEZILA, GALANTAMINA E RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA

Migração	Gasto de tratamento manutenção mensal com donepezila ou galantamina / pcte	Gasto de tratamento manutenção mensal com Patch / pcte	Gasto incremental mensal com o Patch / pcte	Gasto incremental anual com o Patch / pcte
DONEPEZILA -> PATCH 10	R\$ 10,50	R\$ 150,60	R\$ 140,10	R\$ 1.681,20
GALANTAMINA -> PATCH 10	R\$ 212,40	R\$ 150,60	-R\$ 61,80	-R\$ 741,60



TABELA 12: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A SUBSTITUIÇÃO DE 10% DOS PACIENTES EM USO DA DONEPEZILA E RIVASTIGMINA PARA RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA

MIGRAÇÃO	10% de migração em 3 anos	1º ANO		2º ANO		3º ANO	
		Número de pacientes	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 10 (R\$)
DONEPEZILA 10 MG -> PATCH 10	5.557	1.111	1.867.813,20	2.779	4.672.054,80	5.557	9.342.428,40
GALANTAMINA -> PATCH 10	2.462	492	-364.867,20	1.231	-912.909,60	2.462	-1.825.819,20
TOTAL	8.019	1.603	1.502.946,00	4.010	3.759.145,20	8.019	7.516.609,20

TABELA 13: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A SUBSTITUIÇÃO DE 30% DOS PACIENTES EM USO DA DONEPEZILA E RIVASTIGMINA PARA RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA

MIGRAÇÃO	30% de migração em 3 anos	1º ANO		2º ANO		3º ANO	
		Número de pacientes	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 10 (R\$)	Número de pacientes	Impacto Patch 10 (R\$)
DONEPEZILA 10 MG -> PATCH 10	16.670	3.334,00	5.605.120,80	8.335,00	14.012.802,00	16.670,00	28.025.604,00
GALANTAMINA -> PATCH 10	7.387	1.477,00	-1.095.343,20	3.694,00	-2.739.470,40	7.387,00	-5.478.199,20
TOTAL	24.057		4.509.777,60		11.273.331,60		22.547.404,80



Em relação à ampliação de acesso a pacientes que já usam o adesivo por meio de compras do próprio bolso ou subsidiadas por distribuição de estados ou municípios, estimou-se um aumento arbitrário de 10% a 30% da demanda, a partir da referência do número de pacientes tratados com rivastigmina no ano de 2014, corrigidas pelas proporções equivalentes ao adesivo (Tabela 14). Desta forma, prevê-se que haverá um aumento de pacientes tratados no SUS de, aproximadamente 4.200 a 12.500 indivíduos (Tabela 15).

TABELA 14: ESTIMATIVA DE AUMENTO DA DEMANDA COM A INCORPORAÇÃO DE RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA

MEDICAMENTO	Nº ptes em uso da VO	10% da demanda	30% demanda
RIVASTIGMINA 1,5 MG (CAP) -> PATCH 5	8.617	862	2.585
RIVASTIGMINA 2,0 MG/ML SOL. ORAL -> PATCH 10	5.567	557	1.670
RIVASTIGMINA 3 MG (CAP) -> PATCH 10	11.426	1.143	3.428
RIVASTIGMINA 4,5 MG (CAP) -> PATCH 10	5.750	575	1.725
RIVASTIGMINA 6 MG (CAP) -> PATCH 10	10.539	1.054	3.162
TOTAL	41.899	4.191	12.570

TABELA 15: ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES QUE MIGRARÃO PARA O SUS COM A INCORPORAÇÃO DE RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA

MEDICAMENTO	Nº ptes que utilizarão ao longo de 3 anos	
	10%	30%
RIVASTIGMINA PATCH 5	862	2.585
RIVASTIGMINA PATCH 10	3.329	9.985
TOTAL	4.191	12.570

A partir da migração de pacientes que adquirem a rivastigmina transdérmica por outros meios, estima-se um impacto orçamentário que varia de R\$ 1.469.851,20 até R\$ 22.046.472,00, a depender do cenário adotado e da taxa de difusão do medicamento no SUS (Tabela 16).



TABELA 16: ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DEVIDO À MIGRAÇÃO DE PACIENTES PARA O SUS QUE ADQUIREM A RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA POR OUTROS MEIOS

ANO	Aumento da demanda 10%	Aumento da demanda 30%
1º ano	R\$ 1.469.851,20	R\$ 4.409.294,40
2º ano	R\$ 3.676.176,00	R\$ 11.024.913,60
3º ano	R\$ 7.350.544,80	R\$ 22.046.472,00

Desta forma, a partir das informações acima descritas, estima-se um impacto orçamentário com a incorporação de rivastigmina transdérmica no SUS de, aproximadamente, R\$ 3 a 9 milhões no primeiro ano até R\$ 16 a 47 milhões no terceiro após a incorporação (Tabela 17).

TABELA 17: ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM INCORPORAÇÃO DE RIVASTIGMINA TRANSDÉRMICA

Ano	Estimativa mínima	Estimativa máxima
1º ano	R\$ 3.235.606,80	R\$ 9.360.642,00
2º ano	R\$ 8.085.597,60	R\$ 23.402.091,60
3º ano	R\$ 16.180.683,60	R\$ 46.801.087,20

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.

Mesmo com o cenário de equivalência de preços no tratamento em forma oral, a reconsideração sobre o impacto demonstra que há sim a possibilidade da incorporação da apresentação transdérmica refletir um impacto orçamentário relevante, da ordem de 10 a 40 milhões, aproximadamente.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 40ª reunião do plenário do dia 08/10/2015 apreciaram a proposta de incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento da doença de Alzheimer.

Considerou-se que, apesar de eficácia e segurança serem semelhantes nos desfechos considerados, a proposta da nova apresentação pode implicar em dificuldades na adequação posológica por ser restrita a uma única apresentação para a dose de manutenção, diferente das demais opções disponíveis, as quais permitem um melhor ajuste de doses de acordo com a resposta e tolerância do paciente; além disso, mesmo com a proposta de equivalência de preços, a incorporação pode representar um considerável impacto orçamentário para o SUS, sobretudo, nos primeiros anos de incorporação.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



8. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 584 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 493 contribuições enviadas pelo formulário de experiência ou opinião (Gráfico 1), 49,1% (n= 242) se referiram a contribuições de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 41,2% (n= 203) de profissionais de saúde, 7,7% (n=38) de interessados no tema e 2% (n= 10) de pacientes.

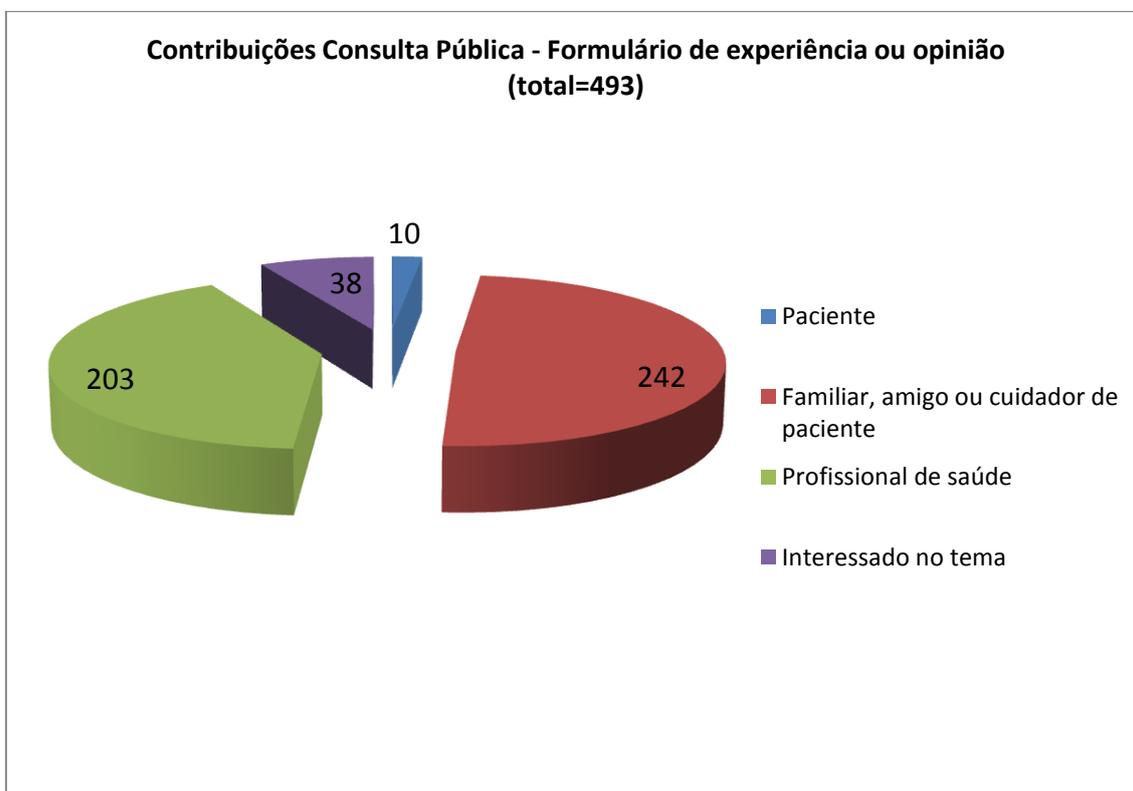


GRÁFICO 1. CONTRIBUIÇÃO DA CONSULTA PÚBLICA RECEBIDAS ATRAVÉS DE FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Além das contribuições, de experiência ou opinião, houve 91 contribuições encaminhadas no formulário técnico-científico (Gráfico 2), 80,2% (73) de profissionais de saúde, 11,8% (11) de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 6,6% (6) de outros e uma contribuição do demandante da tecnologia em avaliação.

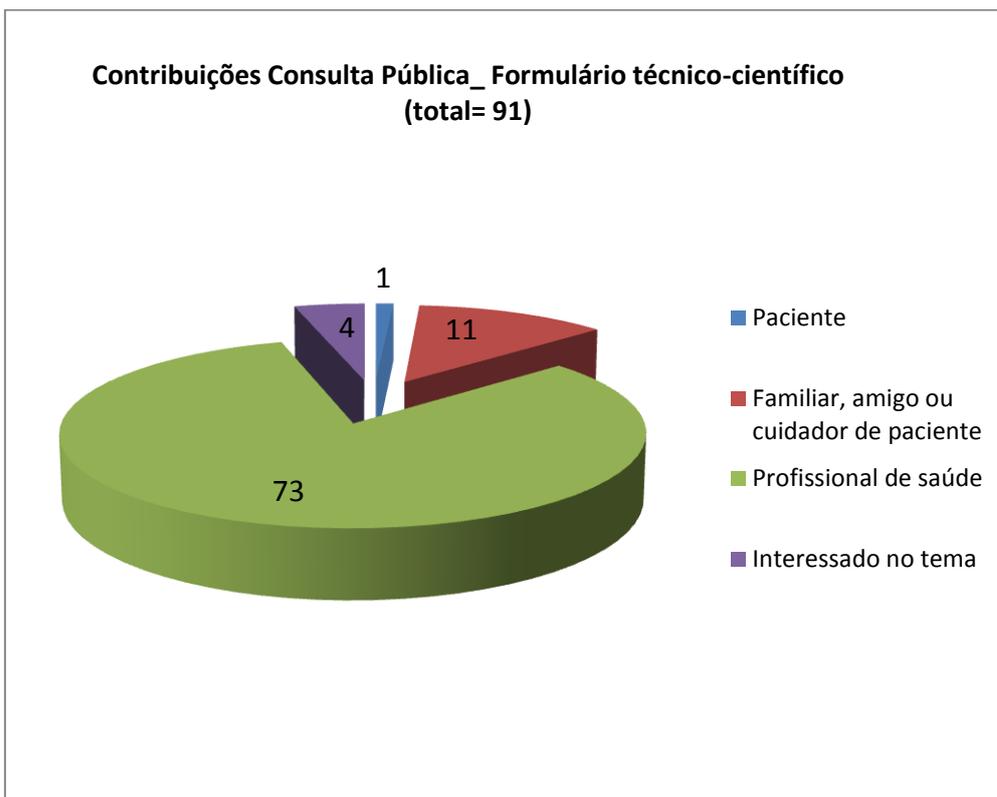


Gráfico 2. Contribuições da consulta pública via formulário técnico-científico. (Note que a soma no gráficos tem 89 contribuições, pois 2 contribuições foram -realizadas por pessoa jurídica, sendo uma do demandante da incorporação)

O total das 584 contribuições enviadas foram agrupadas em relatos comuns e estão sintetizados na



Tabela 3 .

TABELA 3. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA SINTETIZADAS POR TEMAS

TEMA	SUGESTÃO DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA	AVALIAÇÃO DA SUGESTÃO FEITA PELA CONITEC
Facilidade no uso em comparação a dificuldade de fazer uso da droga por via oral	Diversas contribuições apontaram melhor adesão ao uso da apresentação transdérmica e preferência do cuidador	A melhor adesão ao uso da via transdérmica também foi analisada nos estudos e ela aumenta com o uso da via transdérmica. No entanto, seu impacto orçamentário para o SUS não justifica a sua incorporação.
Efeitos adversos / Tolerabilidade	Diversas contribuições foram realizadas com relato que o uso da apresentação transdérmica diminui os efeitos adversos, como náusea e vômito.	A CONITEC avaliou os estudos sobre a possível origem da não tolerância da apresentação por via oral que parecem estar relacionados aos picos da droga que a via oral promove. O SUS já disponibiliza outras alternativas de tratamento a rivastigmina. O custo elevado da apresentação transdérmica e os efeitos similares ao uso oral não justificam sua incorporação.
Efeitos adversos / Tolerabilidade	A Novartis encaminhou estudos que reforçam a segurança e a tolerabilidade do adesivo	O estudo de Grossberg e col e do Dhillon, S. utilizam os dados do mesmo estudo clínico



	<p>transdérmico de Rivastigmina.</p> <p>Estudo de Grossberg e col(22).; Dhillon(24); Gauthier e col.(25), – EA manejáveis e houve pequeno número de descontinuação e foram menores que o uso da apresentação oral.</p>	<p>discutido neste relatório e reforça que os eventos adversos de náusea e vômito são os mais frequentes com o uso da Rivastigmina e são amenizados com o uso do adesivo transdérmico. No entanto, a CONITEC considerou que o custo do adesivo é muito alto para o benefício da diminuição dos efeitos adversos que podem ser amenizados pelo melhor controle da posologia da via oral e outros cuidados.</p> <p>O estudo de vida real, observacional de Gauthier e col. mostra que o uso do adesivo transdérmico é bem tolerado e reproduz a discussão que foi realizada neste relatório sobre a efetividade de pequena magnitude que a Rivastigmina apresenta, mensurados em diversos desfechos.</p>
Evidências de eficácia	<p>As contribuições técnicas relataram melhor adaptação, menos interação medicamentosa, melhor adesão ao tratamento e alguns profissionais sugeriram restringir o uso da via transdérmica aos pacientes que não tolerarem o uso oral da rivastigmina.</p>	<p>A CONITEC avaliou as evidências do uso da rivastigmina na apresentação transdérmica que estão de acordo com os relatos dos profissionais. No entanto, o SUS já contempla alternativas de tratamento à Rivastigmina oral e o impacto orçamentário considerável da apresentação transdérmica não justifica sua incorporação. Não foi encaminhada nenhuma evidência adicional na contribuição técnica das evidências científicas.</p>
Evidências de eficácia	<p>A Novartis pontuou que a DA é uma doença crônica-degenerativa e que os tratamentos não modificam o curso da doença e somente</p>	<p>A CONITEC avaliou os estudos observacionais encaminhados pelo demandante do uso de adesivo transdérmico na vida real. Baseado nos resultados</p>



	<p>amenizam alguns sintomas da doença; encaminhou alguns artigos sobre a eficácia da Rivastigmina na melhora dos sintomas clínicos e satisfação global da doença (Estudo IDEAL(23), Adler e col.(26), Gauthier e col.(25), Rene e col(27).</p>	<p>apresentados e na revisão de literatura, foi discutido que, exatamente, pelo efeito de controle de sintomas e não interferência na história natural da doença, o custo elevado de uma apresentação diferente não justificaria o impacto orçamentário que a incorporação pode gerar ao SUS.</p>
Avaliação Econômica	<p>Os profissionais de saúde contribuíram com o pressuposto que o uso da via transdérmica seria econômica devido aos efeitos adversos e a melhor eficácia.</p>	<p>Os efeitos adversos da via oral são leves e de possível controle na adaptação do paciente ao uso da rivastigmina oral. A melhor eficácia não foi verificada pelas evidências científicas, o que encontramos é uma eficácia limitrofe do uso dessa droga no controle da doença.</p>
Impacto Orçamentário	<p>Houve relato de pacientes que o custo dos adesivos de liberação transdérmica impossibilitavam seu uso.</p>	<p>Sim, o custo da apresentação transdérmica da Rivastigmina impossibilita a incorporação dos adesivos ao SUS. Pois apesar de ser ofertado ao SUS um custo similar a apresentação oral, a análise de impacto orçamentário encontrou alguns fatores que elevariam muito o custo do tratamento para uma magnitude de efeito similar.</p>
Impacto orçamentário	<p>A Novartis pontuou que o Exelon® Patch tem 3 possíveis apresentações (5, 10 e 15cm²) para o melhor ajuste para a dose de manutenção. E o estudo IDEAL mostrou que 96,2% dos pacientes utilizaram ao final do estudo o adesivo de 10cm².</p>	<p>A CONITEC refez a avaliação econômica e um dos problemas encontrados foi o ajuste do uso da apresentação oral para a transdérmica, inclusive na dose de manutenção dada a posologia indicada na bula. E o uso da maioria dos pacientes fazendo uso do adesivo de 10cm² foi o que gerou considerável aumento no impacto orçamentário.</p>



Impacto orçamentário	A Novartis também inferiu que R\$42 milhões de impacto orçamentário incremental não é significativo para o SUS	A CONITEC considera que R\$42 milhões incrementais para uma doença que já tem ampla cobertura é um gasto bastante relevante para o SUS.
-----------------------------	--	---

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 03/12/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 176/2015.

10. DECISÕES

PORTARIA Nº 8, DE 26 DE JANEIRO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar a rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer, 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 não incorporada a rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento de demência para Doença de Alzheimer, 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 A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.



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

EDUARDO DE AZEREDO COSTA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 18, de 27 de janeiro de 2016, pág. 57.

11. REFERÊNCIAS

1. BMJ Best Practice. Demência de Alzheimer [Internet]. 2015 [citado 9 de fevereiro de 2015]. Recuperado de: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/317/highlights/summary.html>
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 [Internet]. junho de 1992 [citado 26 de setembro de 2015];15(6):200–1. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1378661>
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 [Internet]. março de 2010 [citado 26 de setembro de 2015];22(2):174–87. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19883522>
5. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. Curr Opin Psychiatry [Internet]. julho de 2007 [citado 26 de setembro de 2015];20(4):380–5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551353>
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 [Internet]. janeiro de 2000 [citado 15 de setembro de 2015];54(11 Suppl 5):S4–9. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854354>
7. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Assoc Disord [Internet]. janeiro de [citado 26 de



- setembro de 2015];16(2):103–8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040305>
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* [Internet]. janeiro de [citado 26 de setembro de 2015];18(4):241–6. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592138>
 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* [Internet]. setembro de 2009 [citado 26 de setembro de 2015];22(3):181–7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307320>
 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* [Internet]. 19 de junho de 2009 [citado 26 de setembro de 2015];21(05):813. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538824>
 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* [Internet]. janeiro de 2009 [citado 26 de setembro de 2015];28(5):389–403. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19893314>
 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* [Internet]. janeiro de 2012 [citado 14 de setembro de 2015];16(21):1–470. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541366>
 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* [Internet]. janeiro de 2013 [citado 26 de setembro de 2015];35(2):349–61. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411693>
 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* [Internet]. janeiro de 2014 [citado 26 de setembro de 2015];41(2):615–31. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662102>
 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* [Internet]. janeiro de [citado 26 de setembro de 2015];25(1):58–62. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975519>
 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* [Internet]. junho de 2011 [citado 8 de agosto de 2015];26(5):262–71. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227548>



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* [Internet]. maio de 2007 [citado 26 de setembro de 2015];22(5):485–91. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407176>
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* [Internet]. janeiro de 2010 [citado 26 de setembro de 2015];30(1):41–9. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995097>
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* [Internet]. maio de 2007 [citado 26 de setembro de 2015];22(5):456–67. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17380489>
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* [Internet]. fevereiro de 2011 [citado 26 de setembro de 2015];26(1):65–71. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282280>
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* [Internet]. janeiro de 2013 [citado 26 de setembro de 2015];35(1-2):23–33. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306147>
22. Grossberg G, Sadowsky C, Fröstell 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* [Internet]. janeiro de [citado 26 de setembro de 2015];23(2):158–64. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484917>
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* [Internet]. 24 de julho de 2007 [citado 26 de setembro de 2015];69(4 Suppl 1):S14–22. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646619>
24. Dhillon S. Rivastigmine transdermal patch: a review of its use in the management of dementia of the Alzheimer's type. *Drugs* [Internet]. 18 de junho de 2011 [citado 11 de dezembro de 2015];71(9):1209–31. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21711064>
25. Gauthier S, Robillard A, Cohen S, Black S, Sampalis J, Colizza D, et al. Real-life effectiveness and tolerability of the rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the EMBRACE study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. agosto de 2013 [citado 11 de dezembro de 2015];29(8):989–1000. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647369>
26. Adler G, Mueller B, Articus K. The transdermal formulation of rivastigmine improves caregiver burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions. *Int J Clin Pract* [Internet]. abril de 2014 [citado 11 de dezembro de 2015];68(4):465–70. Recuperado de:



<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4237461&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

27. Reñé R, Ricart J, Hernández B. From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Neurologia* [Internet]. março de 2014 [citado 11 de dezembro de 2015];29(2):86–93. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485313000571>