



NOTA TÉCNICA NÚMERO 343

Medicamento X
Material

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Ricardo de Araújo Barreto02^a

Vara da Comarca de Horizonte

Número do processo: 0004035-33.2019.8.06.0086

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

11/11/2019

Data do Parecer: 06/12/19

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	4
5. Sobre o registro pela ANVISA-----	6
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	7
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento-----	7
10. Sobre as perguntas formuladas-----	8
11. Referências-----	11



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer acerca do uso da substância bromidrato de galantamina para tratamento de pacientes idoso com diagnóstico de demência moderada. Em atestado médico consta CID 10 F00, que corresponde a demência na doença de Alzheimer. O paciente é acompanhado por especialista e faz seguimento em Unidade de saúde do SUS.

2) Tema

Tratamento de demência moderada.

3) Considerações iniciais

As demências são um dos principais desafios globais de saúde, com 40-50 milhões de pessoas que vivem atualmente com esta condição. O cuidado a tais pacientes tem consequências amplas para as famílias, os sistemas de saúde e a sociedade como um todo.

A demência é a expressão clínica de várias entidades patológicas. A doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente, sendo responsável por 50 a 70% dos casos. Tanto a incidência como a prevalência da demência aumentam quase exponencialmente com a idade. Entre 1990 e 2016, o número de casos de demência aumentou em 117%, de 20,2 milhões em 1990 para 43,8 milhões em 2016, enquanto houve um aumento de apenas 1,7% na prevalência por idade padronizada, de 701 (602–815) por 100 mil habitantes em 1990, para 712 (614–828) por 100 mil habitantes em 2016.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2004 as demências constituíram a 6ª principal causa de morte nos países mais desenvolvidos e a DA foi considerada a 5ª causa de morte mais frequente em 2006. Contudo, talvez mais relevante do que a mortalidade atribuída à demência seja a morbidade que lhe está associada. Neste sentido, estima-se que a demência contribua com mais de

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



11,9% dos anos vividos com incapacidade nas pessoas acima dos 60 anos, valor superior ao calculado para os acidentes vasculares cerebrais (9,5%), para as doenças cardiovasculares (5,0%). Esta elevada morbidade, associada à cronicidade das demências, acarreta custos diretos e indiretos muito elevados, refletidos numa enorme sobrecarga para os sistemas nacionais de saúde, e também com um grande impacto na economia das famílias.

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. Estudos de prevalência estimam um total de aproximadamente 5,4 milhões de indivíduos com DA nos Estados Unidos no ano de 2016, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais. As projeções para 2050 estimam que nesse país em torno de 7 milhões de pessoas com 85 anos poderão ter DA, representando acometimento de metade (51%) da população com 65 anos por esta doença.

No Brasil existem poucos estudos publicados dedicados à epidemiologia da demência e não existem dados diretos da prevalência das diferentes formas de demência. Um estudo utilizando amostra de idosos de base comunitária demonstrou que a taxa de 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 de 7,7 por 1.000 pessoas/ano no estudo de São Paulo e de 14,8 por 1.000 pessoas/ano no estudo do Rio Grande do Sul. Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão. Uma revisão sistemática recente encontrou taxas de demência na população brasileira variando de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente.

Para o diagnóstico da doença, os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados idealmente para serviço especializado em neurologia, geriatria ou psiquiatria. O diagnóstico clínico de DA parte de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer etiologia de acordo com os critérios do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association* (NIA/AA), endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN).

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência, porém na prática clínica não se recomenda biópsia para tal diagnóstico.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

O tratamento da demência é constituído por medidas farmacológicas e não-farmacológicas. O objetivo é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

As medidas não farmacológicas incluem tratamento multidisciplinar envolvendo intervenções das áreas da psicologia, terapia ocupacional, fisioterapia.

As medidas farmacológicas específicas envolvem o uso de medicamentos que reduzem a progressão da demência e melhoram a memória e a atenção. Os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) são recomendados para o tratamento da DA leve a moderada. A conclusão geral das meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico para demência devido a DA é a de que os inibidores da acetilcolinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos campos cognitivos e na função global, sendo indicados em casos de demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica.

Os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina, rivastigmina) são indicados se preencherem todos os seguintes critérios:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA e ABN;
- Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- Escala CDR = 1 ou 2 (demência leve ou moderada);
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem



alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, ALT/AST, creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para sífilis (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.

Além dos critérios de inclusão, também há critérios de exclusão que impedem o uso de bromidrato de galantamina. Estes são:

- Identificação de incapacidade de adesão ao tratamento;
- Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão);
- Insuficiência ou arritmia cardíaca graves;
- Hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos;
- Demência de Alzheimer grave (CDR = 3);
- Escores no MEEM < 8 para sujeitos com escolaridade ≤ 4 anos de estudo; ou
- Escores no MEEM < 12 para sujeitos com escolaridade > 4 anos de estudo.

Além dos citados acima, o uso de galantamina está contraindicado em casos de insuficiência hepática ou renal graves.

O tratamento com inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina, rivastigmina) deve ser suspenso em quatro situações distintas:

- Após 3-4 meses do início do tratamento, não se observando melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício);
- Mesmo que os pacientes estejam em tratamento contínuo, este deve ser mantido apenas enquanto o MEEM estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade, abaixo do que não há qualquer evidência de benefício;
- De forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento os pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2; e
- Em casos de intolerância ao medicamento, situação em que pode-se substituir um medicamento por outro.

Os efeitos adversos mais comuns da galantamina incluem náusea, vômitos, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia e sonolência. Menos comuns são infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite e aumento da fosfatase alcalina. Devem ser monitorizadas as funções renal e hepática.



5) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	COGLIVE®
Princípio ativo	Bromidrato de galantamina
Registro ANVISA	100330181
Vencimento do registro	05/2020*
Categoria regulatória	Similar equivalente ao medicamento de referência
Possui Genérico	Sim
Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> I. Cápsulas de liberação prolongada de 8 mg: embalagem com 7, 10 ou 30 cápsulas. II. Cápsulas de liberação prolongada de 16 e 24 mg: embalagem com 30 cápsulas.
Laboratório	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA
Indicação conforme bula	<p>Tratamento sintomático da demência do tipo Alzheimer:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. intensidade leve a moderada II. intensidade leve a moderada com doença vascular cerebral relevante.

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351099484201317/?substancia=1435> (Acesso 13/11/2019)

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Bromidrato de galantamina é disponibilizada pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sendo dispensado apenas àqueles pacientes que preencherem os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Doença de Alzheimer e que apresentarem, conjuntamente à solicitação de seus medicamentos, as comprovações necessárias à autorização do tratamento, tais como: laudos, exames e prescrição médica.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

No site da CONITEC consta publicação do PCDT da Doença de Alzheimer (DA) regulamentado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 13, de 08 de dezembro de 2017, publicada em 08/12/2017. Conforme o PCDT, o tratamento da doença de Alzheimer deve ser multidisciplinar, considerando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O tratamento medicamentoso visa propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

Dentre os medicamentos contemplados no PCDT, destacam-se:

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg;
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg;
- Rivastigmina:
 - I. cápsulas de 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg e 6 mg; solução oral de 2 mg/mL.
 - II. adesivos transdérmicos de 5 cm² contendo 9 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 4,6 mg/24 h e de 10 cm² contendo 18 mg de rivastigmina, percentual de liberação de 9,5 mg/24 h.
- Memantina: comprimidos revestidos de 10mg.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento bromidrato de galantamina integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2018 e faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Também são disponibilizados pelo SUS, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os medicamentos donepezila e rivastigmina (cápsulas e adesivos transdérmicos).

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 01/10/2019.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



TABELA DE PREÇOS (R\$)

BROMIDRATO DE GALANTAMINA	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
COGLIVE 8 MG (LIBBS)					
CAP DURA LIB PROL CT	102,84	142,17	82,11	82,11	985,32
FR PLAS OPC X 30					
** CAP **					

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

10) Sobre as perguntas formuladas

1) O medicamento solicitado foi aprovado pela ANVISA? Em caso afirmativo, qual o número do registro?

Resposta: Sim. O número do registro na ANVISA do medicamento judicializado na presente ação (COGLIVE®) é 100330181. A validade deste registro vai até maio de 2020. O medicamento judicializado nesta ação, cujo nome fantasia é COGLIVE®, é produzido pela empresa LIBBS Farmacêutica Ltda. Ressalte-se que existe em nosso país bromidrato de galantamina genérico produzido por vários outros laboratórios e com diferentes registros na ANVISA.

2) O medicamento solicitado está incluído na lista da RENAME dentre os componentes básico, estratégico ou especializado da assistência farmacêutica e é(são) fornecido(s) pelo SUS?

Resposta: O medicamento bromidrato de galantamina integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2018 e faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS, sendo dispensado apenas àqueles pacientes

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



que preencherem os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Doença de Alzheimer e que apresentarem, conjuntamente à solicitação de seus medicamentos, as comprovações necessárias à autorização do tratamento, tais como: laudos, exames e prescrição médica.

3) Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente?

Resposta: Não se aplica.

4) O medicamento é produzidos/fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?

Resposta: O medicamento judicializado nesta ação (bromidrato de galantamina), cujo nome fantasia é COGLIVE®, é fornecido por empresa sediada no Brasil (LIBBS Farmacêutica Ltda). Ressalte-se que existe em nosso país bromidrato de galantamina genérico produzido pela indústria farmacêutica nacional.

5) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

Resposta: O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará se dá pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde do Estado). No município de Fortaleza se dá pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.

6) Qual o custo médio do(s) fármaco(s) solicitado(s)?

Resposta: Ver tópico 9.

7) Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? Quais são eles?

Resposta: Além do bromidrato de galantamina, também são disponibilizados pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica os medicamentos donepezila e rivastigmina (cápsulas e adesivos transdérmicos), conforme mencionado no tópico 8. Ressalte-se que existe em nosso país bromidrato de galantamina genérico produzido pela indústria farmacêutica nacional.



8) O fármaco fornecido pelo SUS é eficaz para o tratamento da moléstia do requerente?

Resposta: Sim. O SUS também disponibiliza outros medicamentos da classe dos inibidores da acetilcolinesterase eficazes no tratamento da doença que acomete a parte autora, tais como: donepezila e rivastigmina (cápsulas e adesivos transdérmicos). Conforme mencionado no tópico 7, não existe diferença de eficácia entre os três medicamentos da classe dos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, **galantamina**, rivastigmina), e a substituição de um fármaco por outro desta mesma classe pode ser justificada por intolerância ao medicamento, e não pela ausência de resposta clínica. Ressalte-se que o medicamento judicializado nesta ação (bromidrato de galantamina; nome fantasia COGLIVE®) é fornecido por empresa sediada no Brasil (LIBBS Farmacêutica Ltda). Ressalte-se que existe em nosso país bromidrato de galantamina genérico produzido por vários outros laboratórios e com diferentes registros na ANVISA. O medicamento bromidrato de galantamina disponibilizado pelo SUS não necessariamente será de um determinado laboratório.

9) Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial:

Resposta: Não há nos autos da ação informações médicas obrigatórias para o diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer. Não há informação quanto ao Mini-Exame do Estado Mental (MEEM); não há informações sobre anos de escolaridade do demandante; não há informações sobre a escala CDR que classifica a demência em leve, moderada ou grave; não há informações quanto a realização de exame de imagem (TC ou RM do encéfalo) e exames laboratoriais necessários para afastarem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva. Portanto, não há nos autos dados que caracterizem o paciente como portador de Doença de Alzheimer de grau moderado. Além disso, não há informações sobre comorbidades como arritmias, insuficiência renal, insuficiência hepática, que são condições que contraindicam o uso de bromidrato de galantamina. Outro aspecto que merece comentário é o fato de o medicamento judicializado nesta ação (bromidrato de galantamina; COGLIVE®) ser produzido por empresa específica (LIBBS Farmacêutica

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Ltda). A preferência por esta marca de bromidrato de galantamina (COGLIVE®) carece de justificativas, uma vez que existe em nosso país bromidrato de galantamina genérico produzido por vários outros laboratórios e com diferentes registros na ANVISA. O próprio atestado médico (fls. 15) afirma que pode ser utilizado o medicamento genérico. Outro aspecto a ser comentado é com relação ao “uso contínuo” de bromidrato de galantamina em pacientes com demência. Segundo as principais evidências científicas e guias de recomendações, o tratamento com inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina, rivastigmina) deve ser suspenso em algumas situações. Uma delas é se, após 3-4 meses do início do tratamento, não se observar melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício). Além disso, mesmo que os pacientes estejam em tratamento contínuo, este deve ser mantido apenas enquanto o MEEM estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade. De forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento os pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2. Isto posto, há que se questionar a prescrição de “uso contínuo” de bromidrato de galantamina para o demandante, uma vez que seu uso poderá ser interrompido em determinadas circunstâncias. Por fim, bromidrato de galantamina é droga constante da RENAME 2018 e não há razões para não distribuição diante de indicação médica.

11) Referências

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Alzheimer. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 13, de 28 de novembro de 2017. <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Portaria_Conjunta_13_PCDT_Alzheimer_28_11_2017.pdf>. Acesso em 13 de novembro de 2019.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2018. <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>>. Acesso em 13 de novembro de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em:

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



< http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-10-01.pdf/95fbce86-2855-422a-8ce3-9913efe17c74>.

Acesso em 13 de novembro de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-10-01.pdf/0261d02d-4975-47df-b082-1ce3050763fb>. Acesso em 13 de novembro de 2019.

Boff MS, Sekyia FS, Bottino CMC. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. *RevMed (São Paulo)*. 2015;94(3):154-61.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *AlzheimersDement*. 2011;7(3):263-9.

Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010767.

Zhang X. Shao J. Wei Y. Zhang H. Efficacy of galantamine in treatment of Alzheimer's disease: An update meta-analysis. *Int J ClinExp Med*. 2016;9(4); 7423-7430.

Jiang D. Yang X. Li M. Wang Y. Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(8); 1157-66.

Kobayashi H. Ohnishi T. Nakagawa R. Yoshizawa K. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8): 892-904.