

**NOTA TÉCNICA Nº 447****Solicitante:** Dr. Ricardo de Araújo Barreto

02ª Vara da Comarca de Horizonte

Número do processo: 0050333-49.2020.8.06.0086**Data:** 20/08/2020

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2-3
3. Eficácia do medicamento e evidências científicas	4
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	4-5
5. Sobre a liberação pela ANVISA	6
6. Custo da medicação	6
7. Sobre o fornecimento da medicação pelo SUS	6-7
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7
9. Conclusões	7-8
10. Referências	8-9



1) Tema

Trata-se de nota técnica sobre a solicitação do fornecimento da medicação Levodopa+benserazida 200/50 mg para paciente com diagnóstico de Doença de Parkinson (CID G 20), 03 comprimidos ao dia, de uso contínuo e por tempo indeterminado.

2) Considerações teóricas

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. Tem distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade. Do ponto de vista patológico, a DP é uma doença degenerativa cujas alterações motoras decorrem principalmente da morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra que apresentam inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy. Suas principais manifestações motoras incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada e anormalidades posturais. No entanto, as alterações não são restritas à substância nigra e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (por exemplo, núcleo motor dorsal do vago), no córtex cerebral e mesmo em neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico. A presença de processo degenerativo além do sistema nigroestriatal pode explicar uma série de sintomas e sinais não motores, tais como alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência, entre outros. Por ser uma doença progressiva que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, a DP tem elevado impacto social e financeiro, particularmente na população mais idosa. Estima-se que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo o tratamento cerca de três a quatro vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença. Somente na década de 1960, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes



com DP, surgiu o primeiro tratamento com sucesso, que abriu caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução da levodopa representou o maior avanço terapêutico da DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade pela doença. No entanto, logo após a introdução do medicamento, tornou-se evidente que o tratamento por um longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos, como flutuações motoras, discinesias e complicações neuropsiquiátricas. Além disso, com a progressão da doença, os pacientes passam a apresentar manifestações que não respondem adequadamente à terapia com levodopa, tais como episódios de congelamento, instabilidade postural, disfunções autonômicas e demência. As manifestações motoras da DP podem ser explicadas de maneira simplificada pelo modelo no qual o estriado possui um papel-chave dentro das vias motoras cerebrais. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e, conseqüentemente, a alterações motoras. Esse modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Existem atualmente vários modos de intervenção medicamentosa para o controle dos sintomas: - levodopa standard ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor da levodopa descarboxilase; - agonistas dopaminérgicos; - inibidores da monoaminoxidase B (MAO-B); - inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT); - anticolinérgicos; e - antilglutamatérgicos. O objetivo inicial do tratamento deve ser a redução da progressão dos sintomas. Uma vez que o tratamento sintomático seja requerido, os medicamentos devem produzir melhora funcional com um mínimo de efeitos adversos e sem indução do aparecimento de complicações futuras. Além do tratamento medicamentoso, existe a possibilidade de realização de cirurgia para implante de estimulador cerebral profundo para melhor controle da doença, não sendo um procedimento curativo.



3) Eficácia do medicamento, evidências científicas

A levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas da DP, especialmente a rigidez e a bradicinesia. A consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Em estudos randomizados e controlados, a levopoda mostrou ser mais eficaz no controle dos sintomas motores que os agonistas dopaminérgicos (26, 34). Foi sugerido que a levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância nigra e, portanto, aumentar a progressão da doença (35). Porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar essa hipótese (36). Pelo contrário, o estudo ELLDOPA - Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease (37) demonstrou a segurança da levodopa e desfez as hipóteses de neurotoxicidade do fármaco. Esse estudo foi composto por quatro braços (um com placebo e três com doses diferentes de 150 mg, 300mg e 600 mg de levodopa). Transcorridas 40 semanas de tratamento e uma interrupção de 2 semanas, observou-se diferença na avaliação motora favorável a qualquer das três doses de levodopa em relação ao placebo. A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que, se o objetivo é garantir um bom controle funcional do indivíduo, não se deve retardar o início da levodopa. No entanto, o maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento de flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência de discinesias está relacionada principalmente com doses altas de levodopa. Por isso, o ideal seria empregar doses mais baixas.

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Fármacos

- Levodopa/carbidopa: comprimidos de 200/50 mg e 250/25 mg.



- Levodopa/benserazida: comprimidos ou cápsulas de 100/25 mg ou comprimido de 200/50 mg. Comprimidos de 100/25 mg são disponíveis na forma dispersível, ou seja, de diluição em água.
- Bromocriptina: comprimidos de 2,5 mg.
- Pramipexol: comprimidos de 0,125, 0,25 e 1 mg.
- Amantadina: comprimidos de 100 mg.
- Biperideno: comprimidos de 2 mg e comprimidos de liberação controlada de 4 mg.
- Triexifenidil: comprimidos de 5 mg.
- Selegilina: comprimidos de 5 mg e drágea ou comprimido de 10 mg.
- Tolcapona: comprimidos de 100 mg.
- Entacapona: comprimidos de 200 mg.
- Clozapina: comprimidos de 25 mg e 100 mg.
- Rasagilina: comprimidos de 1mg.

5) Sobre a liberação pela ANVISA

Registro-105730444

Produto-LEVODOPA+CLORIDRATO DE BENSERAZIDA

Classe Terapêutica-ANTIPARKINSONIANOS

Autorização-1005739

Processo-25351.596609/2011-02

Levodopa + Cloridrato de Benserazida é indicado para o tratamento de pacientes com doença de [Parkinson](#).

Levodopa + Cloridrato de Benserazida comprimidos dispersíveis é adequado para pacientes com [disfagia](#) (dificuldades de deglutição) ou pacientes que necessitem de um início de efeito terapêutico mais rápido, por



exemplo, pacientes com acinesia matinal ou vespertina, ou efeito de final de dose.

Levodopa + Cloridrato de Benserazida cápsula é indicado para pacientes com todos os tipos de flutuação (por exemplo, discinesias de pico de dose e deterioração de final de dose - como acinesia noturna).

Levodopa + Cloridrato de Benserazida de liberação dupla é indicado para todos os estágios da Doença de Parkinson, independentemente da duração ou gravidade da doença. Esta fórmula foi concebida para todos os tipos de oscilação de efeito que resultam da flutuação do nível plasmático (ou seja, discinesia de pico de dose e o fenômeno de final da dose, *wearing off*).

6) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMGV ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global estimado do tratamento (1 ano)
LEVODOPA + CLORIDRATO DE BENSERAZIDA (EMS) 200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 30	36,60	29,25	-	108,00	1.296,00
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				



7) Sobre o fornecimento da medicação pelo SUS

A levodopa + benserazida 200/50 mg encontra-se na RENAME, podendo ser elencado pelo município para dispensação.

8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson.

9) Conclusões:

Respostas aos Questionamentos:

- a) O medicamento solicitado foi aprovado pela ANVISA? Em caso afirmativo, qual o nº do registro?

Resposta: O medicamento foi aprovado pela ANVISA sob registro nº 105730444

- b) O medicamento solicitado está incluído na lista da RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e é fornecido pelo SUS?

Resposta: Consta na RENAME e é fornecido pelo SUS de acordo com a seleção do município.

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

Resposta: Não há solicitação de inclusão pois não se trata de medicação de alto custo.



d) O(s) medicamento é produzido fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?

Resposta: O medicamento solicitado é produzido por empresa sediada no Brasil.

e) Qual o prazo necessário para seu fornecimento?

Resposta: O prazo para andamento do processo de aquisição.

f) Qual o custo médio do fármaco solicitado?

Resposta: R\$ 108,00 mensais.

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

Resposta: O SUS fornece a medicação Levodopa/benserazida.

h) O fármaco(s) fornecido(s) pelo SUS é(são) eficaz(es) para o tratamento da moléstia do(a) requerente?

Resposta: Sim

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

Resposta: Não

10) Referencias

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Em [www.
http://www.saude.gov.br/](http://www.saude.gov.br/)
2. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. Parkinson's



- Disease Research Group in the United Kingdom. *BMJ*. 1993;307(6902):469-72.
3. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA*. 2000;284(15):1931-8.
 4. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord*. 1999;14(6):911-3.
 5. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508.
 6. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs*. 1998;55 Suppl 1:23-30.
 7. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007;22(16):2409-17.
 8. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008;71(7):474-80.
 9. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K; van Hilten, Wheatley K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (7):CD007166.
 10. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality



Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2002;58(1):11-7.

11. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. Neurology. 2002;58(4 Suppl 1):S79-86.