



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 568

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele Batista

**Vara:** 15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0171958-19.2017.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:** 24/03/2021

**Data do Parecer:** 31/03/2021

**Tipo de nota:** Medicamento

## SUMÁRIO

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



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **rotigotina** (Neupro®) 8 mg 1 adesivo/dia para paciente de portador de doença de Parkinson e fibrilação atrial sem controle adequado dos sintomas com Prolopa, em uso de levodopa + benserazida (Prolopa®) e pramipexol (Minergi®).

### 2) Considerações teóricas

A doença de Parkinson (DP) é uma das doenças neurológicas mais comuns. Tem distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade.

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 são as alterações de motricidade, que incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada e anormalidades posturais. 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, podem ser encontrados.

É uma doença progressiva que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, o que gera 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.

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. 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.

Outras intervenções medicamentosas contra a DP são:

- associação de levodopa com inibidor da levodopa descarboxilase, como o Prolopa®;
- agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol;
- inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B);
- inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT);
- anticolinérgicos; e
- antilutamatérgicos.

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 tratamento e evidências científicas



Vários agonistas dopaminérgicos foram estudados para o tratamento da DP. A rotigotina é um agonista dopaminérgico não ergotínico (agonista seletivo do receptor D2) formulada em adesivos transdérmicos administrados uma vez por dia. Estudos mostraram sua eficácia em monoterapia para o tratamento na fase inicial da DP. Em estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em pacientes com DP avançada e com flutuações motoras, a rotigotina reduziu o período *off* com segurança e boa tolerabilidade. Outros agonistas dopaminérgicos com atividade comprovada no tratamento da DP são o pramipexol e o ropinirol, que também se mostraram superiores ao placebo em alguns estudos bem delineados.

Em uma meta-análise, a eficácia dos três agonistas dopaminérgicos citados acima foi avaliada no tratamento da DP inicial e avançada. A análise incluiu um total de 23 ensaios clínicos, dos quais apenas três foram comparações diretas entre tratamentos ativos. Desfechos clínicos foram avaliados em dois períodos (de 11-16 semanas e de 24-28 semanas de tratamento), não sendo observada diferença significativa entre os diferentes agonistas. Concluiu-se que a eficácia das alternativas avaliadas foi similar em ambas as fases da doença. Portanto, não foi demonstrada diferença significativa entre a rotigotina e os demais agonistas dopaminérgicos. A escolha entre os diferentes agentes deve ser baseada em questões de comodidade posológica e custo.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios do Movimento, de 2018, não há evidência de superioridade clínica de um agonista dopaminérgico em relação aos outros, seja em termos de eficácia precoce ou tardia ou em tolerabilidade. A diretriz afirma que a escolha do agonista dopaminérgico deve ser baseada em questões de disponibilidade e custo.

O consenso do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) britânico sugere o uso de agonista dopaminérgico, um inibidor de MAO-B ou um inibidor de COMT como um adjuvante à levodopa em pacientes com DP que desenvolveram discinesia ou flutuações motoras após o uso otimizado de levodopa. Em casos individuais de pacientes com acinesia noturna sem controle adequado com



o uso de levodopa associado a um agonista dopaminérgico oral, os autores sugerem considerar a adição da rotigotina.

A diretriz canadense afirma que agonistas dopaminérgicos como a rotigotina, o pramipexol e o ropinirol podem ser considerados no tratamento de complicações motoras de pacientes com DP precoce ou avançada. Assim como reportado nos consensos anteriores, os autores afirmam que não há evidência de superioridade de um agonista em relação aos demais.

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	NEUPRO®
Princípio ativo	Rotigotina
Registro ANVISA	123610082
Vencimento do registro	08/2029
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Adesivos transdérmicos de 4,5 mg (2 mg/24h), 9 mg (4 mg/24h), 13,5 mg (6 mg/24h) ou 18 mg (8 mg/24h)
Laboratório	UCB BIOPHARMA LTDA
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> <li>indicado para o tratamento de sinais e sintomas da Doença de Parkinson idiopática</li> </ul>

\*<https://consultas.anvisa.gov.br> (Acesso 25 Mar 2021)

#### 5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não há deliberação da CONITEC para a incorporação do uso de rotigotina em pacientes com doença de Parkinson

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

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



O Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 10, de 31 de outubro de 2017, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Considerou-se que, devido à ausência de evidências clínicas de superioridade da rotigotina em comparação com outros agonistas dopaminérgicos (pramipexol e ropinirol) e à carência de estudos farmacoeconômicos, a inclusão da rotigotina no protocolo do SUS não seria justificada.

## **7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

Os seguintes medicamentos são disponibilizados no SUS para o tratamento da DP:

- 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.
- 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 1 mg.

No tratamento de pacientes em fase avançada que já se encontram em tratamento com levodopa, vários medicamentos mostraram-se eficazes em estudos randomizados e controlados com placebo, entre eles a bromocriptina, o pramipexol, a entacapona e a tolcapona. Devido ao risco de hepatotoxicidade com tolcapona, sua utilização deverá ser restrita aos casos em que não houver controle com outros medicamentos, sendo



obrigatória a monitorização da função hepática durante os seis primeiros meses de tratamento, pelo menos. A rotigotina não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

## 8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 25/03/2021.

	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
	ICMS 18%				
Rotigotina 8 mg/24h	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>NEUPRO<sup>®</sup></b> 18,0 MG ADES TRANSD CT ENV AL / PAP X 28 (8 MG/24 H)	553,49	737,42	434,32	471,80	5.661,67

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)]. Comunicado n° 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

## 9) Conclusões

A parte autora é portadora de doença de Parkinson e fibrilação atrial. Não teve controle adequado dos sintomas parkinsonianos com o uso de levodopa + benserazida e apresenta-se em tratamento atualmente com a associação de levodopa + benserazida, pramipexol 1,5 mg/dia e rotigotina 8 mg/dia, com melhora clínica. A rotigotina é um medicamento com eficácia documentada no tratamento da doença de Parkinson inicial ou avançada, seja em monoterapia ou em associação. Contudo, não foi demonstrada diferença significativa entre a rotigotina e outros agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol, disponível no SUS e do qual o paciente já faz uso. A dose diária total de pramipexol, atualmente de 1,5 mg, pode ser aumentada a

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



até 4,5 mg/dia. Outros agentes antiparkinsonianos indicados em pacientes sem controle adequado com levodopa + benserazida e disponíveis no SUS são a bromocriptina, a tolcapona e a entacapona. A rotigotina não integra o RENAME 2020 e teve sua inclusão ao protocolo do SUS não recomendado pela CONITEC, que entendeu que não havia evidências clínicas de superioridade em comparação com outros agonistas dopaminérgicos nem estudos farmacoeconômicos que justificassem sua incorporação. O custo anual do tratamento com rotigotina é de R\$ 5.661,67.

#### **10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:**

**a) O fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível para o tratamento da parte autora? Há outras opções equivalentes integradas em política públicas de saúde com igual eficácia?**

Não foi demonstrada diferença significativa entre a rotigotina e outros agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol, disponível no SUS e do qual o paciente já faz uso. A dose diária total de pramipexol, atualmente de 1,5 mg, pode ser aumentada a até 4,5 mg/dia. Outros agentes antiparkinsonianos indicados em pacientes sem controle adequado com levodopa + benserazida e disponíveis no SUS são a bromocriptina, a tolcapona e a entacapona. Devido à existência de alternativas terapêuticas e à ausência de superioridade documentada entre o medicamento pleiteado e antiparkinsonianos disponíveis no SUS, o entendimento desta nota técnica é que o fármaco prescrito não é imprescindível.

#### **11) Referências**

1. Farmacêutica UCB Biopharma Ltda. *NEUPRO (rotigotina)*.
2. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord.* 2007;22(16):2398-404.
3. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1721-8.





4. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(4):272-6. Thorlund K, Wu P, Druyts E, Eapen S, Mills EJ. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:767-76.
5. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007;68(16):1262-7.
6. LeWitt PA, Boroojerdi B, Surmann E, Poewe W. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(7):1069-81.
7. Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2014;261(10):1887-93.
8. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Aug;33(8):1248-1266.
9. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline: Parkinson's disease in adults. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>. Acesso em 25 de março de 2021.
10. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ* 2019 September 9;191:E989-1004.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Diagnósticas Doença de Parkinson. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – agosto/2017. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Parkinson\\_Final\\_291\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Parkinson_Final_291_2017.pdf). Acessado em 23 de março de 2021.
12. Brasil. Agência Nacional e 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/374947/5839648/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDADE_)



GOV\_2020\_04\_v1.pdf/d791ceb6-d436-494e-9e25-59ea59c00b3e. Acesso em 23 de março de 2021.

13. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 23 de março de 2021.