

Parecer Técnico-Científico

Austedo® (deutetrabenazina) no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington

ORIGIN
H E A L T H

Teva Farmacêutica

Projeto nº 2.10.1691
28 de agosto de 2025

Parecer Técnico-Científico

Austedo® (deutetrabenazina) no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Austedo® (deutetrabenazina), conforme solicitação da Teva Farmacêutica, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Agosto de 2025

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Austedo® (deutetrabenazina) no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Teva Farmacêutica.

AUTORES: Vanessa Gomes¹, Leticia Dias², Gabriel Marasco³ e Laura Murta⁴

REVISORES: Márcia Treglia⁵ e Bruna Lanzillotta de Mattos⁶

¹ Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health

² Farmacêutica, Evidence-Based Medicine *lead* na ORIGIN Health

³ Biomédico, Economic Modelling lead na ORIGIN Health

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health

⁵ Gerente de Acesso ao Mercado Sênior da TEVA Farmacêutica

⁶ Gerente Médica Sênior da TEVA Farmacêutica

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A Doença de Huntington (DH) é uma doença hereditária, neurodegenerativa, com manifestações clínicas em todos os domínios relacionados a funcionalidade física. Um sintoma muito incidente em pacientes com DH é a coreia, que é definida como movimentos involuntários de contorção, não estereotipados e não repetitivos. Esse quadro sintomatológico causa um impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), no trabalho, no autocuidado, e pode levar a lesões e fraturas. Não existe um tratamento que tenha potencial de cura ou que modifique o curso natural da doença. O tratamento do paciente com DH envolve o controle de sintomas para melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, por isso é necessária uma equipe multiprofissional. No Sistema Único de Saúde (SUS) não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de pacientes com coreia associada à DH. Como por muito tempo não existiam opções terapêuticas com indicação para coreia associada à DH, medicamentos para outras indicações se tornaram alternativas de tratamento, o que significa que seu uso é *off-label*. O uso *off-label* pode ocasionar riscos significativos que não podem ser minimizados em relação à incerteza sobre a sua eficácia e segurança em condições ainda não avaliadas clinicamente, incluindo a possibilidade de evento adverso (EA), especialmente os preveníveis. Nesse cenário, existe uma necessidade médica não atendida no SUS, visto que, os pacientes com coreia associada à DH não estão sendo tratados de forma adequada, uma vez que a indicação de alguns tratamentos não está contemplada na bula, portanto sem garantia de eficácia e segurança do tratamento para essa condição. Nesse contexto específico, Austedo® (deutetrabenazina) se apresenta como um inibidor oral do VMAT2, que tem como função redução na captação de monoaminas nas vesículas sinápticas e depleção dos armazenamentos das monoaminas, sendo uma opção para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH.

Título/pergunta: Austedo® (deutetrabenazina) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos com coreia associada à DH.

Tecnologia: Austedo® (deutetrabenazina).

Comparadores: Sem restrição de comparador.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente ambulatorial.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): A agência de ATS da Austrália avaliou a deutetrabenazina, porém não recomendou seu uso em segunda linha de tratamento em pacientes com coreia associada à DH que apresentaram falha ao regime prévio com tetrabenazina. A agência considerou que a deutetrabenazina deveria ser utilizada em primeira linha de tratamento, como uma alternativa terapêutica à tetrabenazina e não em segunda linha como avaliado.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até outubro de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos três publicações, que reportaram dados do ensaio clínico randomizado (ECR) FIRST-HD, sua extensão e uma análise agrupada. No FIRST-HD, os resultados significativos do desfecho primário de eficácia apontaram que deutetrabenazina melhorou o controle da coreia. Deutetrabenazina apresentou uma melhora no *Total Maximal Chorea Score* (TMC) de 21% (p-valor<0,001) em relação ao placebo, ou seja, os pacientes apresentaram importante melhora na gravidade da coreia. A diferença média entre os tratamentos no escore motor foi de -4,0 pontos (p-valor=0,002), apontando também resultados positivos no comprometimento motor. Resultados superiores na QVRS foram observados na escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC), *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) e *36-Item Short Form* (SF-36). O uso de deutetrabenazina levou ainda a resultados significativamente superiores para melhora na deglutição,

o que pode explicar o aumento de peso nos pacientes desse grupo. A perda de peso é um sintoma importante da doença e pode piorar a função motora. O uso da deutetrabenazina foi bem tolerado entre os pacientes, sendo os principais EAs entre os dados agrupados do estudo pivotal e da extensão: queda, sonolência, insônia e irritabilidade.

Qualidade da evidência:

TMC	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Escore motor total	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PGIC	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
CGIC	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SF-36	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A presente avaliação econômica analisou o uso de Austedo® (deutetrabenazina) em comparação ao placebo para o tratamento da coreia associada à Doença de Huntington (DH), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O objetivo foi estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e o impacto orçamentário decorrente da potencial incorporação da tecnologia. Os resultados da análise de custo-utilidade indicaram que o tratamento com Austedo® (deutetrabenazina) proporciona ganhos clínicos relevantes, com aumento de 0,37 QALYs por paciente tratado e prolongamento médio de 1,23 anos no estado clínico de “coreia com melhora”, associado a menor gravidade dos sintomas motores e maior funcionalidade. Não foram observadas diferenças na expectativa de vida total entre os grupos, uma vez que Austedo® (deutetrabenazina) não modifica a progressão da mortalidade associada à DH. O custo incremental por paciente foi estimado em R\$ 341.548,45, resultando em uma RCUI de R\$ 915.825 por QALY ganho. A RCEI considerando anos de vida no estado de “coreia com melhora” foi de R\$ 277.697. Embora os resultados estejam acima dos limiares de custo-efetividade comumente utilizados, o contexto de doença rara, grave e progressiva, associado à ausência de alternativas terapêuticas no SUS e ao benefício significativo em qualidade de vida, reforçam o valor terapêutico incremental da tecnologia. A análise de sensibilidade probabilística evidenciou robustez dos achados, com 100% das iterações posicionadas no quadrante de maior custo e maior efetividade. A análise de impacto orçamentário estimou um incremento acumulado de R\$ 553 milhões ao orçamento do SUS em cinco anos, considerando uma adoção progressiva da tecnologia (20% no primeiro ano, alcançando 60% no quinto ano). Cenários alternativos projetaram impactos incrementais de até R\$ 985 milhões em um cenário de adoção agressiva. As estimativas consideram apenas custos diretos com aquisição do medicamento e manejo clínico da DH, não contemplando potenciais efeitos econômicos indiretos decorrentes da melhora clínica dos pacientes. Em síntese, Austedo® (deutetrabenazina) representa uma estratégia terapêutica potencialmente relevante para o tratamento da coreia associada à DH no SUS, com ganhos significativos de qualidade de vida e implicações orçamentárias que exigem avaliação no contexto de uma doença rara e sem opções de tratamento disponíveis.

Considerações finais: Conclui-se que Austedo® (deutetrabenazina) se apresenta como uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH no contexto do SUS. O resultado superior de deutetrabenazina frente ao placebo para o desfecho TMC, associado às melhorias nos desfechos de QVRS, pode representar um impacto positivo de grande relevância para os pacientes com coreia associada à DH, principalmente considerando-se a história natural da doença, que aponta declínio progressivo.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas	11
Lista de figuras	13
1. Contexto.....	14
1.1 Objetivo do parecer	14
1.2 Identificação da proposta.....	14
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	14
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	16
2.1 Visão geral da doença	16
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Fisiopatologia	18
2.4 Diagnóstico.....	21
2.5 Classificação da doença.....	22
2.6 Manifestações clínicas.....	22
2.7 Impacto da doença.....	24
2.8 Tratamento.....	27
2.9 Necessidades médicas não atendidas.....	28
3. Descrição da tecnologia proposta.....	31
3.1 Ficha Técnica	31
3.2 Mecanismo de ação	32
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	33
3.4 Posicionamento no mercado atual	34
4. Descrição das tecnologias alternativas	35
5. Evidências científicas.....	36
5.1 Questão do Estudo	36
5.1.1 Intervenção.....	36
5.1.2 População	36
5.1.3 Comparação.....	37

5.1.4 Desfechos	37
5.2 Estratégia de busca	37
5.2.1 Fontes de dados	37
5.2.2 Vocabulário controlado	38
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	42
5.4 Seleção e extração.....	42
5.4.1 Avaliação do risco de viés.....	42
5.4.2 Qualidade da evidência	43
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	44
5.5.1 Descrição dos estudos selecionados	45
5.5.2 Análise da qualidade da evidência	62
6. Avaliação econômica.....	64
6.1 Métodos	64
6.1.1 População alvo	64
6.1.2 Intervenção.....	65
6.1.3 Comparador.....	65
6.1.4 Desfechos considerados no modelo.....	65
6.1.5 Perspectiva	65
6.1.6 Taxa de desconto.....	65
6.1.7 Horizonte temporal	65
6.1.8 Modelo econômico.....	66
6.1.9 Premissas do modelo	67
6.1.10 Dados de Eficácia	68
6.1.11 Descontinuação ao tratamento	69
6.1.12 Dados de segurança	69
6.1.13 Dados de utilidade	70
6.1.14 Dados de desutilidade.....	72
6.1.15 Dados de mortalidade.....	73
6.1.16 Dados de custo.....	73
6.1.17 Utilização de Recursos de Saúde.....	75
6.1.18 Manejo de eventos adversos	79
6.1.19 Análise de sensibilidade univariada	79
6.1.20 Análise de sensibilidade probabilística	80
6.2 Resultados.....	81

6.2.1	Análise de custo-utilidade	81
6.2.2	Análise de sensibilidade univariada	83
6.2.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	84
7.	Impacto orçamentário.....	86
7.1	Introdução.....	86
7.2	Métodos.....	86
7.2.1	Intervenção.....	86
7.2.2	Comparador.....	87
7.2.3	Perspectiva	87
7.2.4	Horizonte temporal	87
7.2.5	Dados de custo	87
7.2.6	População alvo	88
7.2.7	<i>Market-share</i>	89
7.3	Resultados.....	89
7.3.1	Cenário base	89
7.3.2	Análise de cenários.....	90
8.	Considerações finais.....	91
9.	Referências bibliográficas	95
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – Austedo®		107
ANEXO 2. PREÇO - Austedo®		108
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		110
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....		111
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		112
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		113
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		114

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CAG	Citosina-adenina-guanina
CGIC	<i>Clinical Global Impression of Change</i>
DA	Dopamina
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DH	Doença de Huntington
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EHDN	<i>European Huntington's Disease Network</i>
EP	Erro padrão
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
Glu	Glutamato
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HDQLIFE	<i>Health-Related Quality of Life in Huntington's Disease measurement system</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
polyQ	poliglutamina
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SAE	<i>serious adverse event</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form</i>

SUS Sistema Único de Saúde
TMC *Total Maximal Chorea Score*
UHDRS *Unified Huntington's Disease Rating Scale*
UPDRS *Unified Parkinson Disease Rating Scale*
VMAT2 inibidores do transportador de monoamina vesicular tipo 2

Lista de tabelas

Tabela 1. Resumo dos dados nacionais sobre prevalência.	18
Tabela 2. Ficha técnica de Austedo® (deutetrabenazina).....	31
Tabela 3. Recomendação das agências internacionais de ATS.	34
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	36
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	39
Tabela 6. Estratégias de busca.	41
Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	43
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	45
Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos.	46
Tabela 10. Escores de medidas de segurança.	53
Tabela 11. EAs por grupo.	54
Tabela 12. Variação no escore de coreia e motor.....	56
Tabela 13. Taxa de incidência de EAs por estudo e coorte.	57
Tabela 14. EAs comuns (≥4%) selecionados por coorte.....	59
Tabela 15. EAs relacionados ao tratamento que ocorreram em ≥ 4% dos pacientes em todo o período de tratamento.....	61
Tabela 16. Classificação da qualidade das evidências.....	63
Tabela 17. Características do estudo desenvolvido.	64
Tabela 18. Dados antropométricos.....	68
Tabela 19. Resposta na semana 12 com base na melhora da pontuação TMC em relação ao valor basal.	69
Tabela 20. Probabilidade de descontinuação ao tratamento.....	69
Tabela 21. Incidência de eventos adversos.....	70
Tabela 22. Valores de utilidade reportados no estudo.....	71
Tabela 23. Valores de utilidade ajustados por tratamento e resposta clínica utilizados no modelo.	72
Tabela 24. Custos unitários de Austedo® (deutetrabenazina).....	73
Tabela 25. Custos de tratamento estimados.	75
Tabela 26. Custos considerados para os recursos de saúde.	76
Tabela 27. Quantidade de utilização de recursos - anual.	78
Tabela 28. Resultados de custo-utilidade.	81
Tabela 29. Características da análise de impacto orçamentário.	86

Tabela 30. Custos considerados na análise de impacto orçamentário.....	87
Tabela 31. Cálculo para determinação da população elegível.....	88
Tabela 32. Resultados da análise de impacto orçamentário (R\$).....	89
Tabela 33. Resultados da análise de impacto orçamentário – adoção moderada (R\$).....	90
Tabela 34. Resultados da análise de impacto orçamentário – adoção agressiva (R\$).	90

Lista de figuras

Figura 1. Via de sinalização envolvida nos estágios da DH.	20
Figura 2. Mecanismo de ação de inibidores da VMAT2.	33
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	44
Figura 4. Escore TMC por semana.	51
Figura 5. Coreia por coorte de estudo. ^a	57
Figura 6. EAs.	60
Figura 7. EAs durante o período de titulação e manutenção do tratamento.	62
Figura 8. Desenho do modelo econômico.	67
Figura 9. Doses médias diárias do uso de Austedo® (deutetrabenazina).	74
Figura 10. Resultados da análise de sensibilidade univariada.	84
Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.	85
Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	111

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Austedo® (deutetrabenazina) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Coreia associada à Doença de Huntington (DH)

Tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH.
--

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Austedo® (deutetrabenazina) no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A DH é um distúrbio neurodegenerativo raro com manifestações clínicas funcionais, cognitivas e emocionais. (1–4) Esses sintomas progridem levando a uma incapacidade grave e ao óbito. (5) A doença é desenvolvida devido à mutação no gene *HTT* e, por ser autossômica dominante, se um dos progenitores for portador da mutação genética, cada um dos filhos tem 50% de chance de herdar o gene responsável pela doença. (1–4) O seu manejo é um grande desafio, uma vez que não há cura ou terapias modificadoras da doença, sendo seu manejo baseado no controle dos sintomas e abordagem multidisciplinar que permitam ganho de qualidade de vida. Ainda, a maioria dos medicamentos utilizados são *off-label*, ou seja, não possuem evidência robusta para a tomada de decisão. (6,7)

A manifestação clínica mais comum em pacientes com DH é a coreia, definida como movimentos involuntários súbitos, aleatórios e sem propósito, que fluem de forma contínua e imprevisível, com frequência, amplitude e intensidade variável, podendo afetar qualquer parte do corpo de

forma isolada ou associada. Em geral, os movimentos coreicos se apresentam de forma mais proeminente durante as fases mais iniciais e podem se manter estáveis ou reduzir conforme a progressão da doença. (8,9) Em estágios mais avançados, tal manifestação é reduzida pela rigidez e bradicinesia. (5,10) Dessa forma, pacientes que convivem com a coreia enfrentam restrições significativas na execução de atividades diárias, nas interações sociais, além de apresentarem uma qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) reduzida ao longo de sua jornada com DH. (10) Além disso, a coreia leva a prejuízos na deglutição (disfagia) e na marcha e equilíbrio, podendo levar a traumas e infecções pulmonares por aspiração com potencial de evolução ao óbito. (11–13) Por isso, é de grande relevância o correto manejo desse sintoma com foco na melhora da funcionalidade física e da QVRS. (10) Ressalta-se que, o controle da coreia associada à DH está relacionado a um quadro de melhora na ansiedade e no estigma, ou seja, quanto mais leves os sintomas da DH se apresentam, melhor a QVRS. (11)

No Sistema Único de Saúde (SUS) não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento dos pacientes com coreia associada à DH. (14)

De acordo com *guidelines*, os únicos tratamentos para a coreia que possuem evidência científica com alto grau de evidência são deutetrabenzina e tetrabenzina. (6,15) No Brasil, apenas um medicamento (deutetrabenzina) foi aprovado para essa condição extremamente debilitante e que afeta a qualidade de vida dos pacientes. (16) Além disso, existem tratamentos utilizados para essa manifestação sintomatológica da DH, porém são de uso *off-label*, como por exemplo: medicamentos para doença de Parkinson, antipsicóticos e medicamentos que reduzem o nível de dopamina. (17,18) Vale destacar que o uso *off-label* pode ocasionar riscos significativos que não podem ser minimizados, incluindo a possibilidade de eventos adversos (EA), especialmente os preveníveis. (19)

Nesse contexto, o objetivo deste dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de Austedo® (deutetrabenazina), sendo a única opção terapêutica para pacientes adultos com coreia associada à DH, no contexto do SUS.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A DH é uma enfermidade neurodegenerativa monogênica rara, autossômica causada pela mutação no gene *HTT*, na qual atinge principalmente o sistema nervoso central, causando danos progressivos no controle de movimentos, cognição e nas características neuropsiquiátricas. Geralmente acomete adultos (30 a 50 anos). (1–3) Um fator de risco para o desenvolvimento da DH é histórico familiar. Por ser uma enfermidade autossômica dominante, se um dos progenitores for portador do gene mutado, cada um dos filhos tem 50% de chance de herdar o gene responsável pela doença. (4)

As manifestações clínicas são heterogêneas e envolvem desde sintomas neurológicos, cognitivos, até psiquiátricos, incluindo: movimentos involuntários (também chamado de coreia), dificuldade de coordenação, deglutição, equilíbrio, asfixia, mudanças no comportamento/humor, dificuldades cognitivas (memória, concentração, funções executivas e concentração). (5)

Os sintomas neurológicos/funcionais envolvem movimentos involuntários anormais (coreia e distonia, que são as manifestações mais comuns) e comprometimento da marcha, dos sacádicos (olhos), do acompanhamento, da fala e da deglutição, e ocorrem em todos os pacientes. Esse quadro sintomatológico progride ao longo de dez a 15 anos, levando a uma incapacidade grave e ao óbito. (5)

A coreia associada à DH caracteriza-se por movimentos involuntários de contorção, não estereotipado, não repetitivo, aleatórios e sem propósito, manifestando-se em partes isoladas ou associadas do corpo. Tais movimentos ocorrem de forma imprevisível e são variáveis em termos de frequência, intensidade e amplitude. De uma forma geral, os movimentos coreicos pioram nos estágios iniciais da doença, e quando o paciente se torna debilitado ela reduz, devido a rigidez e bradicinesia. (5,8,9) Essa manifestação não é observada em todos os pacientes que desenvolvem a DH, mas a maioria dos pacientes apresentam esse sintoma. (20,21) A literatura aponta que mais de 90% dos pacientes com DH irão apresentar coreia ao longo do curso da doença. (4) Especificamente para o Brasil, em estudo recente, aproximadamente 86% dos participantes com DH apresentavam coreia. (22)

Destaca-se que a mediana de sobrevivência após início dos sintomas da DH é de 15 a 20 anos. A média de idade de óbito é de 54 a 55 anos. (23)

2.2 Epidemiologia

A DH é uma doença rara⁷. (24) Dados recentes de uma revisão sistemática que incluiu artigos publicados entre 2010 e 2022, com objetivo de apresentar dados globais de epidemiologia, reportou uma incidência de 0,48 novos casos de DH por 100.000 habitantes (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,33 a 0,63), os continentes incluídos nessa análise foram Europa, América do Norte e Ásia. Essa mesma revisão reportou os dados de prevalência para o mesmo período sendo de 4,88 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 3,38 a 7,06), os continentes incluídos nessa análise foram África, Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul. Especificamente para América do Sul, apenas dois estudos incluídos realizados no Brasil foram considerados, e a prevalência nesse subgrupo foi a maior numericamente (11,42 casos por 100.000 habitantes [IC 95%: 0,32 a 410,99]) em comparação com os outros continentes, apesar do amplo IC. (25)

Os estudos nacionais incluídos na revisão descrita acima foram conduzidos em Minas Gerais e no Rio Grande do Sul e o amplo IC apresentado e a diferença em termos de prevalência para a população global provavelmente se deve à inclusão de análise conduzida em região geográfica conhecida pela alta quantidade de pessoas afetadas pela DH. (25) De fato, no estudo conduzido em Minas Gerais, entre 2011 e 2013, a prevalência foi de 7,2 casos de DH por 10.000 habitantes, ou seja, 72 casos por 100.000 habitantes. (26) Já o estudo realizado no Rio Grande Sul estimou uma prevalência de 1,85 casos por 100.000 habitantes. (27)

Por fim, um estudo realizado no Nordeste, em uma cidade pequena de Alagoas, a prevalência foi de 1 caso por 1.000 habitantes em 2005, ou seja, 100 casos por 100.000 habitantes⁸. (28)

De acordo com dados da Rede Nacional de Doenças Raras, no Brasil, foram identificados 20 casos desde 2013, sendo três casos na região nordeste, três casos na região sul e um caso nas regiões sudeste e centro-oeste. (29)

Os dados nacionais estão resumidos na Tabela 1.

⁷ Doença rara pode ser definida como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 habitantes, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 habitantes. São classificadas de acordo com quatro principais fatores: incidência, raridade, gravidade e diversidade. (108)

⁸ Alto número de casos devido a casamento entre irmãos nessa cidade.

Há uma ausência de dados públicos epidemiológicos sobre a DH no Brasil, o que pode gerar dificuldades para o diagnóstico e tratamento, e no planejamento relacionado à demanda de profissionais para um acompanhamento integral do paciente. (22)

Tabela 1. Resumo dos dados nacionais sobre prevalência.

Local de condução do estudo	Período de avaliação	Prevalência
Minas Gerais (26)	2011 a 2013	72 casos por 100.000 habitantes ou 7,2 casos por 10.000 habitantes
Rio Grande Sul (27)	2013 a 2016	1,85 casos por 100.000 habitantes
Feira Grade, Alagoas (28)	2005	1 caso por 1.000 habitantes ou 100 casos por 100.000 habitantes
Brasil – Rede Nacional de Doenças Raras (29)	A partir de 2013	20 casos

Fonte: elaboração própria.

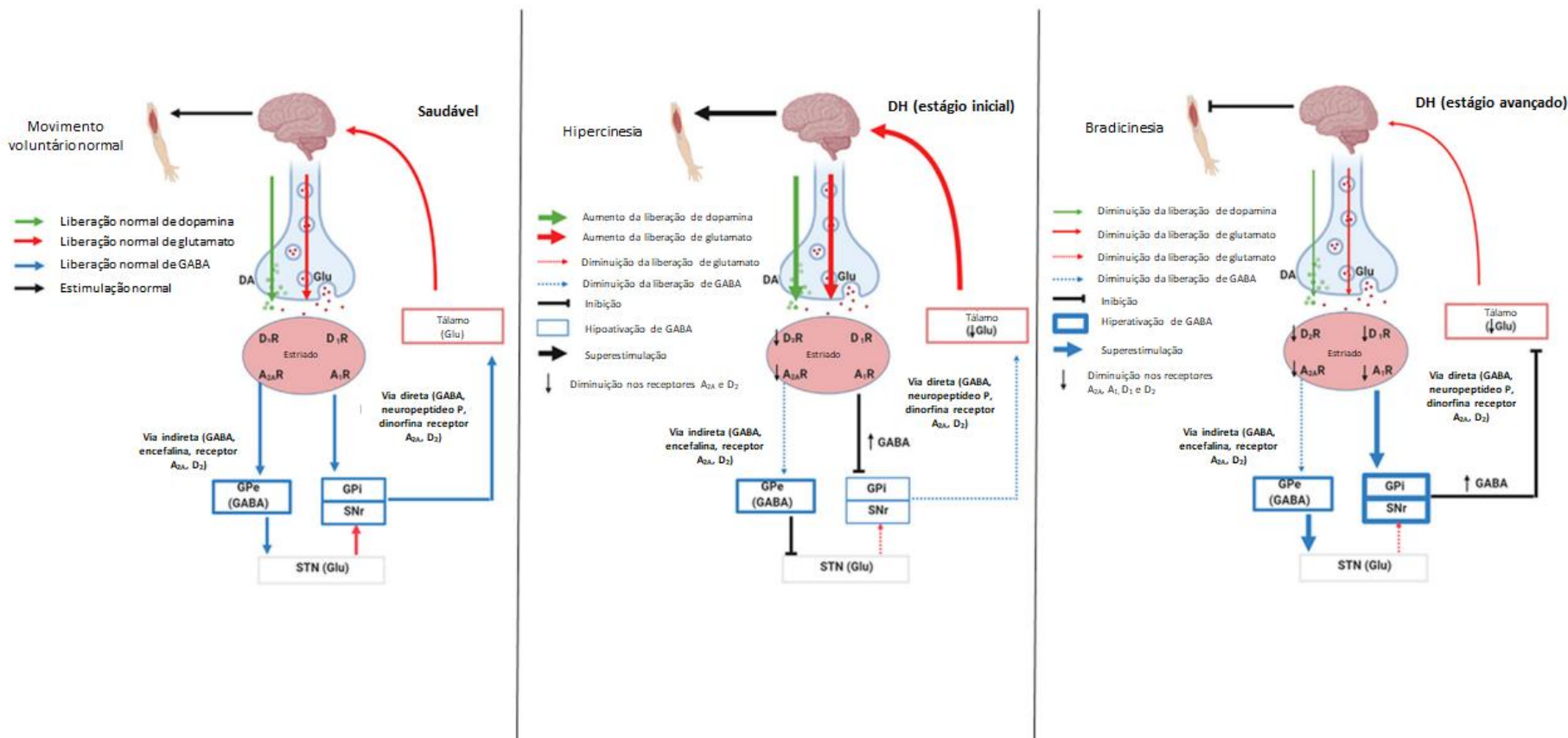
2.3 Fisiopatologia

A DH é causada pela expansão anômala da repetição dos trinucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG) no gene *HTT*, que codifica a proteína huntingtina. (30) A quantidade de repetições CAG determina se um indivíduo irá manifestar a DH, bem como a idade de início e a velocidade de progressão da doença. (4,31,32) Um gene *HTT* selvagem é composto por no máximo 26 repetições de CAG. A DH está associada com mais de 36 repetições, porém a manifestação da doença só é determinística em pacientes que apresentem 40 repetições ou mais. Na faixa de 36 a 39 repetições pode não haver sintomas ou uma manifestação mais tardia da DH. Pacientes com um número entre 26 a 35 repetições normalmente não manifestam a doença, porém podem transmitir a mutação aos descendentes. (33,34) Embora os processos bioquímicos da patogênese da DH ainda não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que a forma mutante da proteína huntingtina, resultante da repetição expandida de CAG no gene *HTT*, contém uma sequência anormalmente longa de poliglutamina (polyQ). Essa alteração provoca o dobramento incorreto da proteína, que se acumula e se agrega no corpo celular, causando disfunção e, eventualmente, a morte dos neurônios. (30,33,35) A disfunção envolve, além de outros processos biológicos, a perda de conectividade nas redes cerebrais e alteração na sinalização

celular. Os neurônios espinhosos médios do estriado são particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos da proteína huntingtina mutante, o que resulta nos sintomas motores, cognitivos e comportamentais característicos da DH. (30,33,36)

A perda neuronal no estriado é uma neuropatologia que ocorre na DH. A região estriada dos núcleos da base auxilia no controle de movimentos, flexibilidade, motivação e aprendizado, sendo que a sinalização dopaminérgica tem uma função importante no controle desses movimentos a partir da inibição ou estimulação do córtex motor. Os núcleos estriatais contêm duas populações principais de neurônios inibitórios: uma é excitada pela dopamina e expressa receptores D1 e outra é inibida pela dopamina e expressa receptores D2. Os neurônios que expressam receptores D1 formam a chamada via direta, reduzem a inibição dos núcleos da base sobre o córtex motor e estimulam os movimentos voluntários, enquanto os neurônios que expressam receptores D2 formam a via indireta, que aumentam a inibição sobre o córtex e reduzem a movimentação voluntária. A ação da dopamina sobre as duas vias sempre é estimulatória ao movimento, ou seja, excitando a via direta e inibindo a via indireta. Na DH, acredita-se que haja uma perda inicial maior de neurônios espinhosos médios da via indireta e consequente aumento da liberação de dopamina sobre o estriado, levando a uma apresentação hipercinética com descontrole dos movimentos voluntários. Nas fases avançadas da doença, a degeneração atinge também a via direta, gerando sintomas hipocinéticos (bradicinesia e rigidez) (Figura 1). (37)

Figura 1. Via de sinalização envolvida nos estágios da DH.



Fonte: Wiprich, 2021. (37) DA: dopamina; DH: Doença de Huntington; Glu: glutamato.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

2.4 Diagnóstico

De acordo com o *Movement Disorder Society Task Force Viewpoint: Huntington's Disease Diagnostic Categories*, o diagnóstico da DH é clínico, porém recomenda-se dividi-lo em três categorias: DH pré-sintomática, DH prodrômica e DH manifesta, sendo a pré-sintomática e prodrômica o período pré-manifesto. Os critérios para o diagnóstico em cada período incluem componentes cognitivos e motores. (38)

Na fase pré-sintomática o diagnóstico é por teste genético, pois os pacientes ainda não apresentam sintoma cognitivos ou motores da DH. Na fase prodrômica, alterações motoras e cognitivas são sutis, o diagnóstico é feito com duas ou mais mudanças cognitivas, ou transtorno cognitivo menor (dificuldade de lembrar e sequenciar múltiplas tarefas). Quanto às manifestações motoras, a pontuação motora total⁹ da *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS) pode estar na faixa de cinco a 15. (38)

Na DH manifesta, o diagnóstico é feito principalmente por critérios motores, quando há 99% de confiança de ocorrência de um distúrbio do movimento extrapiramidal inexplicável em indivíduo com histórico familiar de DH. O transtorno do movimento é diagnosticado com base no exame neurológico e a gravidade quantificada pela escala UHDRS. As anormalidades motoras nos indivíduos geneticamente positivos (expansão CAG) ou com histórico familiar de DH, são classificados em uma escala de confiança. O normal é definido como zero, as anormalidades inespecíficas são classificadas como um, a DH possível (50% de probabilidade de início) é classificada como dois, o início provável (90% de confiança) é classificado como três e o início definitivo (99% de probabilidade) é classificado como quatro. Já o transtorno cognitivo deve ser confirmado de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition*, para transtorno neurocognitivo maior ou transtorno neurocognitivo menor, em que ocorre declínio cognitivo de um nível anterior de desempenho em uma ou mais domínios (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, cognição perceptual motora ou social). A combinação de uma confiança diagnóstica de três, mais transtorno neurocognitivo menor é o adequado para o diagnóstico de DH manifesta. Caso sejam avaliados somente os critérios motores, a confiança diagnóstica deve ser de quatro. (38)

⁹ Instrumento utilizado para avaliar as características clínicas da DH, sendo composta de quatro componentes que avaliam a função motora, cognitiva, comportamento e habilidades funcionais. A pontuação motora total pode chegar a 124 pontos, quanto maior a pontuação, maior o comprometimento motor.

Destaca-se que apesar dos critérios validados em *guidelines* mencionados acima, na prática clínica, a doença é considerada manifesta quando o paciente desenvolve sintomas motores, embora o diagnóstico clínico possa ser feito a partir da manifestação de sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos. O diagnóstico clínico pode ser aliado ao histórico familiar e confirmado pelo teste genético para o gene *HTT*.

2.5 Classificação da doença

A DH é classificada baseada na capacidade funcional, e não em eventos biológicos, como é comumente encontrado na literatura para outras doenças. Os estágios da DH são: inicial, moderado e avançado (39):

- Inicial: os pacientes conseguem executar suas atividades diárias e complexas (trabalho ou dirigir o carro), ou seja, apresentam funcionalidade na maioria das áreas; (39)
- Moderado: pacientes possuem incapacidade de exercer funções complexas, de forma independente, como trabalhar, dirigir ou realizar compras, porém, conseguem executar atividades de vida diária e atividades simples das tarefas domésticas; (39)
- Avançado: os pacientes só conseguem executar as atividades de vida diária com auxílio. (39)

A capacidade motora dos pacientes decai ao passar dos anos até evoluir a óbito, no qual ocorre em geral 18 anos após início dos sintomas. A principal causa de morte de DH é a pneumonia, causada geralmente por broncoaspiração decorrente da disfagia. A segunda causa mais frequente é o suicídio. (1,30)

Visando a caracterização da doença e uma avaliação dos resultados, uma versão autorrelatada da capacidade funcional total da UHDRS é utilizada. Altos escores indicam uma melhor funcionalidade e pode variar de zero a 13 (40):

- Estágio I e II (inicial): sete a 13; (40)
- Estágio III a V (avançado): zero a seis. (40)

2.6 Manifestações clínicas

No curso natural da DH, os pacientes vivenciam uma fase de pré-manifestação, que dura em torno de dez a 15 anos e não há sintomas da doença. Após esse período, a fase de manifestações

se inicia de forma gradual com alterações motoras, cognitivas e comportamentais e, uma vez iniciada, os sintomas progridem até o óbito. A principal causa de óbito é a pneumonia. Os sintomas psiquiátricos acometem de 33% a 76% dos pacientes. As principais síndromes neuropsiquiátricas que acometem os pacientes com DH são a apatia, irritabilidade e, por fim, depressão. O declínio cognitivo se apresenta principalmente em relação às funções executivas, em que o paciente se torna incapaz de planejar e organizar coisas que antes eram simples. Além desses, a perda de peso não intencional, distúrbios do sono e do ritmo circadiano e disfunção do sistema nervoso autônomo, são outras manifestações presentes nos pacientes com DH. A coreia é o sinal clássico de comprometimento motor da DH, gradualmente as manifestações motoras se espalham para todos os músculos do paciente. (1,13,39,41,42)

A coreia é caracterizada por movimentos involuntários, rápidos, irregulares e imprevisíveis, de início nas extremidades distais (dedos das mãos e pés), e pequenos músculos faciais. Ao longo do desenvolvimento da doença, os movimentos involuntários afetam todos os músculos, de distal para mais proximal e axial. Os movimentos ocorrem durante todo o tempo que o paciente está acordado, no repouso ou durante movimentos voluntários. Em períodos de estresse e atividade física os movimentos podem se intensificar e tendem a cessar durante os estágios do sono profundo. A fala e deglutição sofrem importante impacto, alguns pacientes podem sofrer asfixia, sem previsão para essa ocorrência. Com o avançar da doença o paciente se torna anártrico (sem fala). Os tiques e sinais cerebelares, como ataxia, são outras manifestações involuntárias que podem acometer os pacientes. A progressão do comprometimento motor ao longo do tempo acarreta dificuldade de andar, ficar de pé, além das frequentes quedas. (1,13,43)

Nos estágios avançados da DH, a hipercinesia coreiforme ocorre junto com posturas distônicas dos membros ou tronco antes que diminuam em intensidade e o paciente apresente hipocinesia. Pacientes mais velhos com longa duração da doença se tornam acamados com rigidez e contraturas de flexão nas extremidades. (1,13,43)

Em um estudo observacional realizado nos Estados Unidos em 2017 com dados de inquérito transversal de 115 pacientes com DH e/ou seus cuidadores, administrado no *PatientsLikeMe*, no ano de 2017, um total de 83 respondedores (74%) vivenciaram coreia. Dados de uma pesquisa realizada no Brasil, apontou que 86% dos pacientes com DH apresentavam coreia. (22)

2.7 Impacto da doença

- ***Carga humanística da doença***

A DH é um distúrbio fatal, sem cura conhecida e com manifestações clínicas heterogêneas incluindo sintomas neurológicos, cognitivos e psiquiátricos. (5) Portanto, a QVRS torna-se um aspecto de extrema relevância nesse contexto. Além disso, sabe-se que a DH está associada a uma imensa carga humanística, ou seja, impacta o indivíduo em diversos aspectos da sua vida (saúde física, mental, nível de independência, relações sociais, ambiente, bem-estar espiritual) e em várias etapas. (30,44)

Uma revisão sistemática realizada entre 2021 e 2022, incluiu estudos que reportaram a QVRS de pacientes com manifestação da expansão gênica da DH, pacientes pré-manifestação da expansão gênica da doença e grupo controle. Assim, observou-se que aqueles pacientes com manifestação da expansão gênica da DH obtiveram piores resultados de QVRS frente aos comparadores. Diversos fatores influenciaram a QVRS: sintomas depressivos, sintomas físicos, psicológicos, menor capacidade funcional, menor suporte e necessidades não atendidas. Programas de reabilitação e treinamento da musculatura respiratória demonstraram um efeito positivo na QVRS, entre os pacientes sintomáticos. (45)

Um estudo observacional retrospectivo publicado em 2022, que utilizou dados da Alemanha, França, Itália, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos, avaliou a QVRS. A ferramenta utilizada para mensurar a QVRS foi o *European Quality of Life – 5 Dimensions* (EQ-5D-5L)¹⁰. Os escores de utilidade do EQ-5D foram reduzindo com a progressão da doença, no qual em estágio inicial o escore médio foi de 0,72 (DP: 60,22), no estágio intermediário foi de 0,62 (DP: 60,18) e no avançado foi de 0,37 (DP: 60,30). Os domínios que levaram a uma pior qualidade de vida foram ansiedade e depressão, com piores escores, entre os pacientes com estágio inicial e

¹⁰ Questionário genérico de QVRS que faz uma avaliação descritiva do status de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica (EVA) na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (melhor estado de saúde possível) a 0 (pior estado de saúde imaginável). O escore de utilidade é derivado da avaliação das cinco dimensões, que possuem respostas de um a cinco, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), problemas leves (2), problemas moderados (3), problemas graves (4) ou problemas extremos (5). Estas respostas são convertidas em um escore de utilidade que varia de zero a um. Uma variação ou diferença de sete pontos (na escala de zero a 100) da EVA ou de 0,08 pontos (na escala de zero a um) do escore de utilidade são consideradas clinicamente importantes. (109)

intermediário. Já entre os pacientes em estágio avançado, mobilidade seguido de autocuidado e atividades diárias foram os domínios que mais impactaram a qualidade de vida. (46)

Além de impactar os pacientes, a DH é responsável por uma carga também aos cuidadores, no qual vivenciam uma grande sobrecarga, sendo a coreia uma das principais variáveis que contribuem para a redução da qualidade de vida tanto dos cuidadores quanto dos pacientes acometidos por essa enfermidade. (10,11)

- ***Carga econômica da doença***

Além do impacto na QVRS apresentado anteriormente, a DH causa um impacto econômico aos sistemas de saúde. (47–50)

Um estudo realizado utilizando dados de duas bases (comercial e *Medicaid*) dos Estados Unidos dos anos 2002 a 2009, reportou que, o custo médio total anual de 2.011 USD por paciente, sendo maior na doença mais avançada (22.582 USD na base comercial e 37.495 USD no *Medicaid*) em comparação com a fase inicial (4.947 USD na base comercial e 3.257 no *Medicaid*), o que indica que à medida que a doença progride os custos aumentam. (49) Um estudo mais recente utilizando os dados norte-americanos do banco *Medicaid Analytic eXtract*, dos anos 2013 a 2014, observou-se que os custos médios anuais entre os pacientes com DH (73.087 USD [DP: 75.140]) foram estatisticamente maiores em comparação com os pacientes sem a doença (26.834 [DP: 47,659]; p-valor<0,001). Os custos totais de assistência à saúde foram mais altos entre beneficiários com DH em estágio avançado em comparação com estágio inicial e estágio intermediário (estágio inicial: 22.797 USD [DP: 31.683]; estágio intermediário: 55.294 USD [DP: 129.290]; estágio avançado: 95.251 USD [DP: 60.197]; p-valor<0,001). (51)

Segundo Barer *et al.*, 2023, que publicou um estudo observacional retrospectivo realizado em Israel, em 2018, os custos totais de saúde foram estatisticamente maiores (p-valor<0,001) entre os pacientes com DH (7.343 USD) em comparação com o grupo controle, que incluiu pacientes sem a doença (3.625 USD). Ademais, as consultas ambulatoriais a neurologistas, psiquiatras, fisioterapeutas e fonoaudiólogos foram significativamente maiores para pacientes com DH (p-valor<0,05) em comparação com os pacientes sem DH, e mais dias de hospitalização também foram observados (4,46 dias [IC 95%: 3,51 a 5,68] *versus* 0,90 [IC 95%: 0,75 a 1,10], respectivamente; p-valor<0,0001). (50)

Por fim, no Brasil, dados de um estudo transversal recente, publicado em 2024, que incluiu 34 pacientes com DH apontou um significativo impacto econômico dessa condição no SUS. Com custos médicos diretos anuais de 4.686,82 USD por paciente. Custos não médicos diretos e indiretos aumentaram o impacto econômico, destacando a utilização de recursos além dos serviços de saúde. Um dado relevante é que quase todos os pacientes (n=33/34) estavam desempregados ou aposentados, e dependiam de benefícios do governo (n=16), o que reflete em repercussões socioeconômicas em um contexto maior. (47)

- **Impacto da coreia**

A coreia acomete mais de 90% dos pacientes com DH (1,4,43) e pode levar a lesões, fraturas e até traumatismo craniano. (13) A coreia causa uma importante carga na QVRS, causando impacto negativo na vida dos pacientes, desde o trabalho até o autocuidado. (11,52)

No estudo observacional realizado nos Estados Unidos em 2017, o questionário utilizado para mensurar a QVRS foi o *Health-Related Quality of Life in Huntington's Disease measurement system* (HDQLIFE)/HDQLIFE coreia¹¹. Assim, entre os pacientes com coreia, 66% consideram “muito importante” controlar a coreia, e apenas 47% afirmaram que o regime de tratamento atual auxilia no controle dos movimentos. A coreia impactou negativamente a QVRS dos pacientes (escore médio da HDQLIFE coreia: 59,3; desvio padrão [DP]: 6,1, sendo a maioria [n=45/83] dos pacientes com escore ≥ 60). Pacientes com escore ≥ 60 apresentaram escores estatisticamente mais altos de ansiedade (64,9 [erro padrão {EP}: 1,7] *versus* 60,8 [EP: 1,7]; p-valor=0,0423) e estigma (60,9 [EP: 1,0] *versus* 50,5 [EP: 1,3]; p-valor<0,0001) em comparação com os pacientes com escore <60. (11)

Há ainda o impacto negativo da coreia na produtividade. Em estudo que avaliou pacientes com e sem coreia, pacientes com essa manifestação apresentaram uma proporção significativamente maior de licenças médicas (17,4% *versus* 5,0%; p-valor<0,001) e significativamente menor de estarem empregados (16,7% *versus* 25,7%; p-valor<0,04). (53)

¹¹ O questionário é composto por seis perguntas e o específico para coreia possui três perguntas adicionais. Escores ≥ 60 indicam pior qualidade de vida, ou seja, o indivíduo relata preocupações significativas que podem justificar um acompanhamento clínico devido ao impacto da coreia no funcionamento físico e/ou social. (110,111)

Destaca-se ainda a frequência e recorrência de quedas em pacientes com DH é alta e isso se deve a uma combinação de déficits motores, como bradicinesia da marcha, variabilidade da passada e coreia. (54,55)

As quedas causadas pelo déficit motor e associadas à coreia impactam no consumo de recursos em saúde, além de apresentarem impacto econômico. Em estudo que avaliou 2.270 pacientes com DH, as incidências de primeira queda e de fratura foram de 6,6 casos por 100 pacientes por ano e de 8,3 casos por 100 pacientes por ano, respectivamente. Ainda, a média anual de hospitalizações por queda ou fratura foi de 0,8 (desvio padrão [DP]: 4,2) por ano, com média de dias de hospitalização de 6,5 dias (DP:41,7). O custo anual total para tratamento de quedas e fraturas foi de 31.357 USD por paciente (DP: 201.490), sendo as hospitalizações o principal componente de tal custo. (56)

2.8 Tratamento

Não existe um tratamento que tenha potencial de cura ou que modifique o curso natural da doença para DH. (44) O tratamento do paciente com DH envolve o controle de sintomas com foco na melhora da capacidade funcional e da QVRS, por isso uma equipe multiprofissional deve acompanhar esses pacientes. (30,57) Os neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia da DH são dopamina, glutamato e GABA, portanto, são os alvos terapêuticos para controle de sintomas da doença. (30,37) Lembrando que, essas vias de sinalização também estão envolvidas com o desenvolvimento da coreia. (37)

European Huntington's Disease Network (EHDN) - 2019

A EHDN publicou um *guideline* em 2019, com objetivo de padronizar as alternativas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas para a DH no mundo, criando um consenso mundial. Como uma medida farmacológica, especificamente para a coreia associada à DH, é recomendado tetrabenazina (grau de recomendação A - sem registro no Brasil), em primeira linha de tratamento, exceto para pacientes que tenham depressão não controlada ou pensamentos suicidas. Outro tratamento recomendado como primeira linha são os neurolépticos de segunda geração quando há distúrbios psicóticos, de personalidade e/ou comportamentais associados (grau de recomendação B). A monoterapia é a mais recomendada para os pacientes com coreia, devido a maior risco de EAs e a complicação de sintomas não motores causada pela combinação de medicamentos. Importante mencionar que, a deutetabenazina é recomendada como uma

alternativa a tetrabenazina para o tratamento em pacientes com coreia, em substituição, com alta força de evidência (grau de recomendação A), em países que possuem registro desse medicamento e autorização para comercialização. (15)

Medidas não farmacológicas como medidas de proteção, principalmente durante as refeições e atividades diárias, devem ser implementadas para evitar lesões traumáticas ou sufocamento. Profissionais que trabalham com reabilitação podem auxiliar na escolha de tecnologia assistida e nas melhores técnicas de posicionamento. (15)

The International Parkinson and Movement Disorder Society - 2022

A *The International Parkinson and Movement Disorder Society* publicou em 2022, uma revisão baseada em evidência, com objetivo de avaliar as evidências disponíveis para DH. (6)

Apenas para os sintomas motores, ou seja, coreia, foi possível tecer recomendações de tratamento baseada em evidências, uma vez que tais evidências são limitadas a suportam apenas o uso de inibidores do transportador de monoamina vesicular tipo 2 (VMAT2). Para essa manifestação foram avaliadas algumas intervenções farmacológicas que se encaixam na pergunta de pesquisa e nos desfechos definidos. Os únicos tratamentos que demonstraram eficácia foram deutetrabenazina e tetrabenazina, que são VMAT2. Etil-EPA e o riluzol foram considerados ineficazes, e a coenzima Q10, creatina e o donepezila são improváveis de serem eficazes. Por fim, não havia evidências suficientes para a tomada de decisão quanto a clozapina, fluoxetina e minociclina. (6)

Portanto, os dados apresentados demonstram um efeito benéfico e seguro da deutetrabenazina e da tetrabenazina na coreia associada à DH. (6)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

A DH é uma doença hereditária, neurodegenerativa, com manifestações clínicas em todos os domínios relacionados a funcionalidade física. O curso natural da doença se inicia com uma pessoa saudável, e, ao longo de anos, a condição progride, demandando um suporte para os cuidados diários e por fim, o óbito. (30,57) Um sintoma muito incidente (86%, segundo dados nacionais) em pacientes com DH é a coreia, que é definida como movimentos involuntários de contorção, não estereotipado e não repetitivo. (5,10,22) A coreia e outras manifestações clínicas ocorrem devido a neurodegeneração que a DH causa sobretudo na região estriada, que tem

funções motoras, cognitivas e emocionais. (37) Esse quadro sintomatológico causa um impacto negativo na QVRS, no trabalho, no autocuidado, e pode levar a lesões e fraturas. (11,13) Além disso, as pessoas que vivem com coreia podem apresentar diversas dificuldades ao longo da evolução dos sintomas, que envolvem: estigma social, restrição de independência, perda de autonomia e vida social. (10)

Não existe um tratamento que tenha potencial de cura ou que modifique o curso natural da doença. (44) O tratamento do paciente com DH envolve o controle de sintomas para melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, por isso é necessária uma equipe multiprofissional. (30,57) Para tal controle sintomático, adota-se como alvos terapêuticos os neurotransmissores envolvidos no mecanismo fisiopatológico da DH, como: dopamina, glutamato e GABA. (30,37)

No SUS não há PCDT para o tratamento de pacientes com coreia associada à DH. (14) Apesar de ser um sintoma muito relevante, um estudo demonstra que apenas 47% dos pacientes em tratamento farmacológico consideram que seu regime de tratamento atual é efetivo no controle dos seus movimentos. O tratamento de 38% dos pacientes respondedores não foi especificado e 29% faziam uso de tetrabenazina. (11)

Os únicos tratamentos para a coreia que possuem evidência científica de alto grau de confiabilidade, baseada em ensaios clínicos randomizados (ECRs), de acordo com *guidelines* são deutetabenazina e tetrabenazina. (6,15) Vale ressaltar que apenas o Austedo® (deutetabenazina) possui registro no Brasil e seu registro foi priorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por ser um medicamento novo para coreia associada à DH, uma condição grave, debilitante e sem tratamento disponível no país. (16)

Como por muito tempo não existiam opções terapêuticas com indicação para coreia associada à DH, medicamentos para Parkinson, antipsicóticos e medicamentos que reduzem o nível de dopamina se tornaram alternativas de tratamento, porém seu uso é *off-label*. (17,18) Vale destacar que o uso *off-label* pode ocasionar riscos significativos que não podem ser minimizados em relação à incerteza sobre a sua eficácia e segurança em condições ainda não avaliadas clinicamente, incluindo a possibilidade de EA, especialmente os preveníveis. (19,58)

Nesse cenário, existe uma necessidade médica não atendida no SUS, visto que, os pacientes com coreia associada à DH não estão sendo tratados de forma adequada, uma vez que a indicação de alguns tratamentos não está contemplada na bula, portanto sem garantia de eficácia e segurança do tratamento para essa condição.

Nesse contexto específico, Austedo® (deutetrabenazina) se apresenta como um inibidor oral do VMAT2, que tem como função redução na captação de monoaminas nas vesículas sinápticas e depleção dos armazenamentos das monoaminas, refletindo em uma melhora dos movimentos involuntários, sendo uma opção para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH. (59)

3. Descrição da tecnologia proposta

Austedo® (deutetrabenazina) é um inibidor oral do VMAT2, com registro inicial da ANVISA desde 2021. (16,60) A ficha técnica contendo informações sobre o produto está descrita na Tabela 2.

No cenário internacional, Austedo® (deutetrabenazina) possui registro no *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) desde 2017, com a mesma indicação em bula do Brasil. (61) É relevante destacar que, segundo FDA, o Austedo® (deutetrabenazina) é considerado medicamento-órfão. (61)

3.1 Ficha Técnica

Tabela 2. Ficha técnica de Austedo® (deutetrabenazina)

Tipo:	Medicamento.
Tecnologia:	Deutetrabenazina.
Nome comercial:	Austedo®.
Apresentação:	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 6 mg, 9 mg ou 12 mg em embalagens com 60 comprimidos.
Detentor do registro:	Teva Farmacêutica Ltda.
Fabricante:	Anesta LLC.
Nº do registro:	155730058. (60)
Data de publicação do registro:	18/10/2021.
Validade do registro	10/2031
Indicação aprovada na ANVISA:	Tratamento de adultos com coreia associada à DH e discinesia tardia
Indicação proposta:	Tratamento de adultos com coreia associada à DH
Posologia e forma de administração:	Austedo® (deutetrabenazina) possui dose individual baseada na redução da coreia ou discinesia e tolerabilidade. A recomendação é uma dose inicial diária de 12 mg, por via oral, p em duas doses diárias de 6 mg. O aumento de dose pode ser realizado em intervalos em incrementos de 6 mg por dia até atingir a dose máxima de 48 mg. Caso a dose diária seja ≥ 12 mg, deve ser dividida em duas doses diárias. Em casos de pacientes fazendo uso de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo de QT, avaliar o intervalo de QR antes e após

Patente:	aumento de dose ≥ 24 mg ou após aumentar a dose do outro medicamento. Número: BR 112015005894-9 Título: “COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBO MEDIADO POR VMAT2 E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA” Validade: 20 anos contados a partir de 18/09/2013
Contraindicações:	Pacientes com: • DH e histórico de ideação suicida ou depressão (sem tratamento ou subtratada) • disfunção hepática • em uso de reserpina (o início de Austedo deve ser realizado após 20 dias do término do uso desse medicamento) • em uso de inibidores da monoamina oxidase (o início de Austedo deve ser realizado após 14 dias do término do uso desse medicamento) • em uso de inibidores VMAT2 (exemplo: tetrabenazina ou valbenazina)
Precauções:	Avaliação periódica de efetividade/segurança entre os pacientes quanto a piora no humor, na cognição, na rigidez e na capacidade funcional. Reavaliação da necessidade do medicamento em relação a sedação/sonolência, depressão e suicidalidade, parkinsonismo, acatisia, inquietação e declínio cognitivo. Pode ser difícil distinguir entre reações adversas e progressão da doença subjacente; recomenda-se reduzir a dose ou interromper o medicamento para distinguir entre as duas possibilidades.
Riscos associados:	Ideação suicida em pacientes com DH, intervalo de QT, síndrome neuroléptica maligna, acatisia, agitação inquietação, parkinsonismo, sedação, sonolência, hiperprolactinemia e ligação aos tecidos quem contém melanina.
EAs:	Sonolência, depressão, ideação suicida, acatisia, agitação e inquietação, diarreia, boca seca, fadiga, infecção do trato urinário, insônia, ansiedade, constipação e contusão.

Fonte: Teva Farmacêutica, 2023 e ANVISA, 2024. (16,59) DH: Doença de Huntington; EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; VMAT2: inibidores do transportador de monoamina vesicular tipo 2.

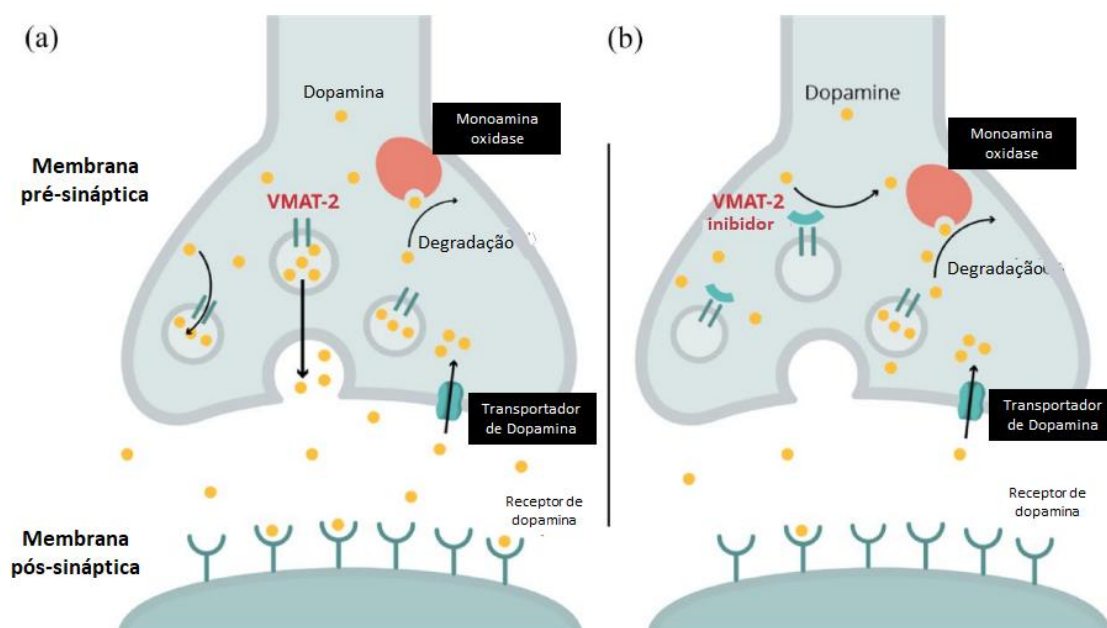
3.2 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação de Austedo® (deutetrabenazina) ainda não é totalmente elucidado. Acredita-se que, Austedo® (deutetrabenazina) atue na discinesia tardia e coreia em pacientes

com DH por meio do efeito depletor reversível de monoaminas, incluindo dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina, a partir dos terminais nervosos. Seus metabólitos ativos são: alfa-dihidrotetrabenzina e beta-dihidrotetrabenzina, que são inibidores reversíveis do VMAT2, causando uma redução na captação de monoaminas nas vesículas sinápticas e depleção dos armazenamentos das monoaminas. (59)

Em resumo, na Figura 2 observa-se uma liberação normal de dopamina pela fusão de vesículas com a membrana pré-sináptica e sua liberação na fenda sináptica. O VMAT2 auxilia na incorporação de dopamina nas vesículas sinápticas. Já, a presença de inibidores do VMAT2, dificulta a recaptação de dopamina. Assim, a dopamina é degradada pela enzima monoamina oxidase, diminuindo a liberação de dopamina na fenda sináptica (Figura 2B). (62)

Figura 2. Mecanismo de ação de inibidores da VMAT2.



Fonte: Takeuchi, 2022. (62) VMAT2: inibidores do transportador de monoamina vesicular tipo 2.

3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

A agência de ATS da Austrália avaliou a deutetrabenzina, porém não recomendou seu uso em segunda linha de tratamento em pacientes com coreia associada à DH, que apresentaram falha

ao regime prévio com tetrabenazina. A agência considerou que a deutetrabenazina deveria ser utilizada em primeira linha de tratamento, como uma alternativa terapêutica à tetrabenazina e não em segunda linha como proposto no dossiê (Tabela 3). Ademais, a base das evidências de eficácia/segurança era em sua maioria o uso do medicamento em primeira linha, e o modelo econômico não foi considerado confiável para tomada de decisões. (63)

Tabela 3. Recomendação das agências internacionais de ATS.

Agências	País	Ano	Status Incorporação	Indicação	Motivo
PBAC (63)	Austrália	2021	Não incorporado	Deutetrabenazina para o tratamento da coreia associada à DH em pacientes que apresentaram falha ao regime prévio com tetrabenazina devido a intolerância ou resposta inadequada	A PBAC considerou que a deutetrabenazina deveria ser utilizada em primeira linha de tratamento , como uma alternativa terapêutica a tetrabenazina (independentemente da terapia prévia ou concomitante com um antipsicótico), e não em segunda linha como proposto no dossiê

Fonte: elaboração própria. PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

3.4 Posicionamento no mercado atual

Tanto EHDN (2019), quanto a *The International Parkinson and Movement Disorder Society* (2022), recomendam deutetrabenazina para pacientes com coreia associada à DH, com alta força de evidência. (6,15)

4. Descrição das tecnologias alternativas

Atualmente, não existe PCDT instituído pelo Ministério da Saúde para o manejo dos pacientes com coreia associada à DH. (14) Dessa forma, não há recomendação nacional padronizada para o tratamento da doença pelo SUS, os pacientes são tratados a critério da unidade de saúde.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com coreia associada à DH
I - Intervenção	Austedo® (deutetrabenazina)
C - Comparação	Sem restrição de comparador
O - Desfechos	Eficácia: variações nas escalas TMC (um item da UHDRS), escore motor total (itens da UHDRS), PGIC e CGIC Segurança QVRS (SF-36)
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. DH: Doença de Huntington; TMC: *Total Maximal Chorea Score*; UHDRS: *Unified Huntington's Disease Rating Scale*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; CGIC: *Clinical Global Impression of Change*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SF-36: *36-Item Short Form*.

Pergunta: Austedo® (deutetrabenazina) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH?

5.1.1 Intervenção

Austedo® (deutetrabenazina).

5.1.2 População

Pacientes adultos com coreia associada à DH.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Não há PCDT para tratamento dos pacientes com coreia associada à DH no SUS. Por esse motivo, optou-se por não restringir o comparador.

5.1.4 Desfechos

A UHDRS é um instrumento utilizado para avaliar as características clínicas da DH, sendo composta de quatro componentes que avaliam a função motora, cognitiva, comportamento e habilidades funcionais. (64) Na seção motora são avaliados motricidade ocular, bradicinesia/rigidez, distonia, coreia e marcha/equilíbrio. O escore motor total é de zero a 124, com maiores pontuações indicando comprometimento motor mais grave. (65)

O *Total Maximal Chorea Score* (TMC) avalia especificamente a gravidade da coreia na DH. (66) O instrumento é a medida mais frequentemente usada para avaliar os pacientes com DH, fornecendo uma medida geral da carga da doença. Para avaliação da função motora dos pacientes com DH, é a única ferramenta recomendada pela *Movement Disorders Society*.

Destaca-se que a UHDRS ou suas subescalas são amplamente utilizadas como desfechos em pesquisas clínicas, e ao longo dos anos foi aprimorada para produzir uma medida mais sensível quanto à progressão da doença, demonstrando de forma mais precisa a carga da doença. Dessa forma, a ferramenta apresenta grande utilidade na avaliação de novas terapias para a DH. (67)

Ainda, outros desfechos de interesse são as percepções tanto do paciente quanto do médico dos sintomas da DH após uso da terapia investigada nos estudos. Ainda, devido ao impacto na QVRS da coreia na DH (30,44), tal desfecho ganha relevância e pode ser avaliado através de diferentes instrumentos, sejam eles gerais ou específicos para a doença.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs de fase III que avaliaram Austedo® (deutetrabenazina) no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane*

Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	("Huntington Disease"[Mesh] OR "Huntington Disease" OR "Progressive Chorea, Hereditary, Chronic (Huntington)" OR "Chronic Progressive Hereditary Chorea (Huntington)" OR "Huntington's Chorea" OR "Chorea, Huntington's" OR "Huntington Chorea" OR "Chorea, Huntington" OR "Huntington's Disease" OR "Chorea, Chronic Progressive Hereditary (Huntington)" OR "Progressive Chorea, Chronic Hereditary (Huntington)" OR "Huntington Chronic Progressive Hereditary Chorea" OR "Progressive Chorea, Hereditary, Chronic (Huntington)" OR "Akinetic-Rigid Variant of Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Late Onset" OR "Late-Onset Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Late-Onset" OR "Late Onset Huntington Disease")	("deutetrabenzina" [Supplementary Concept] OR "deutetrabenzina" OR "Austedo")
LILACS	(("Doença de Huntington" OR "Coreia de Huntington" OR "Huntington Disease" OR "Enfermedad de Huntington"))	("deutetrabenzina" OR "deutetrabenzina" OR "Austedo")
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Huntington Disease] explode all trees #2 "Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Akinetic-Rigid Variant" OR " Akinetic-Rigid Variant of Huntington Disease" OR " Huntington Disease, Akinetic Rigid Variant" OR "Akinetic Rigid Variant of Huntington Disease" OR "Late-Onset Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Late Onset" OR "Huntington Disease, Late-Onset" OR "Late Onset Huntington Disease" OR "Huntington's Disease" OR "Huntington's Chorea" OR "Progressive Chorea, Hereditary, Chronic (Huntington)" OR "Huntington Chronic Progressive Hereditary Chorea" OR "Chorea, Chronic Progressive Hereditary (Huntington)" OR "Huntington Chorea" OR "Chorea, Huntington" OR "Chronic Progressive Hereditary Chorea (Huntington)" OR "Chorea, Huntington's" OR "Progressive Chorea, Chronic Hereditary (Huntington)" #3 #1 OR #3	#4 "deutetrabenzina" OR "Austedo"

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

EMBASE

('huntington chorea'/exp OR 'huntington chorea' OR 'huntington disease' OR 'huntington`s chorea' OR 'huntington`s disease' OR 'chorea huntington' OR 'chorea major' OR 'chorea, huntington' OR 'chronic progressive chorea' OR 'hereditary chorea')

('deutetrabenazine'/exp OR 'austedo' OR 'austedo xr' OR 'deuterated tetrabenazine' OR 'deutetrabenazine' OR 'dutetrabenazine' OR 'sd 809' OR 'sd809' OR 'tetrabenazine h 2' OR 'tev 50717' OR 'tev50717')

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Huntington Disease"[Mesh] OR "Huntington Disease" OR "Progressive Chorea, Hereditary, Chronic (Huntington)" OR "Chronic Progressive Hereditary Chorea (Huntington)" OR "Huntington's Chorea" OR "Chorea, Huntington's" OR "Huntington Chorea" OR "Chorea, Huntington" OR "Huntington's Disease" OR "Chorea, Chronic Progressive Hereditary (Huntington)" OR "Progressive Chorea, Chronic Hereditary (Huntington)" OR "Huntington Chronic Progressive Hereditary Chorea" OR "Progressive Chorea, Hereditary, Chronic (Huntington)" OR "Huntington Disease, Late Onset" OR "Late-Onset Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Late-Onset" OR "Late Onset Huntington Disease")) AND (("deutetrabenazine" [Supplementary Concept] OR "deutetrabenazine" OR "Austedo"))

Resultados: 66 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Doença de Huntington" OR "Coreia de Huntington" OR "Huntington Disease" OR "Enfermedad de Huntington")) AND (("deutetrabenazina" OR "deutetrabenazine" OR "Austedo"))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Huntington Disease] explode all trees

#2 "Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Akinetic-Rigid Variant" OR "Akinetic-Rigid Variant of Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Akinetic Rigid Variant" OR "Akinetic Rigid Variant of Huntington Disease" OR "Late-Onset Huntington Disease" OR "Huntington Disease, Late Onset" OR "Huntington Disease, Late-Onset" OR "Late Onset Huntington Disease" OR "Huntington's Disease" OR "Huntington's Chorea" OR "Progressive Chorea, Hereditary, Chronic (Huntington)" OR "Huntington Chronic Progressive Hereditary Chorea" OR "Chorea, Chronic Progressive Hereditary (Huntington)" OR "Huntington Chorea" OR "Chorea, Huntington" OR "Chronic Progressive Hereditary Chorea (Huntington)" OR "Chorea, Huntington's" OR "Progressive Chorea, Chronic Hereditary (Huntington)"

#3 #1 OR #2

#4 "deutetrabenazine" OR "Austedo"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

('huntington chorea'/exp OR 'huntington chorea' OR 'huntington disease' OR 'huntington's chorea' OR 'huntington's disease' OR 'chorea huntington' OR 'chorea major' OR 'chorea, huntington' OR 'chronic progressive chorea' OR 'hereditary chorea') AND ('deutetrabenazine'/exp OR 'austedo' OR 'austedo xr' OR 'deuterated tetrabenazine' OR 'deutetrabenazine' OR 'dutetrabenazine' OR 'sd 809' OR 'sd809' OR 'tetrabenazine h 2' OR 'tev 50717' OR 'tev50717')

Resultados: 221 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III;
- Incluindo pacientes adultos com coreia associada à DH em uso de Austedo® (deutetrabenazina).

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, ECRs de fase I e II, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, estudos sem comparador ou com comparadores sem registro no Brasil.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 9. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (68), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o

questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 7).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (69)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (70)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (71) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (72)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (73)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (74)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

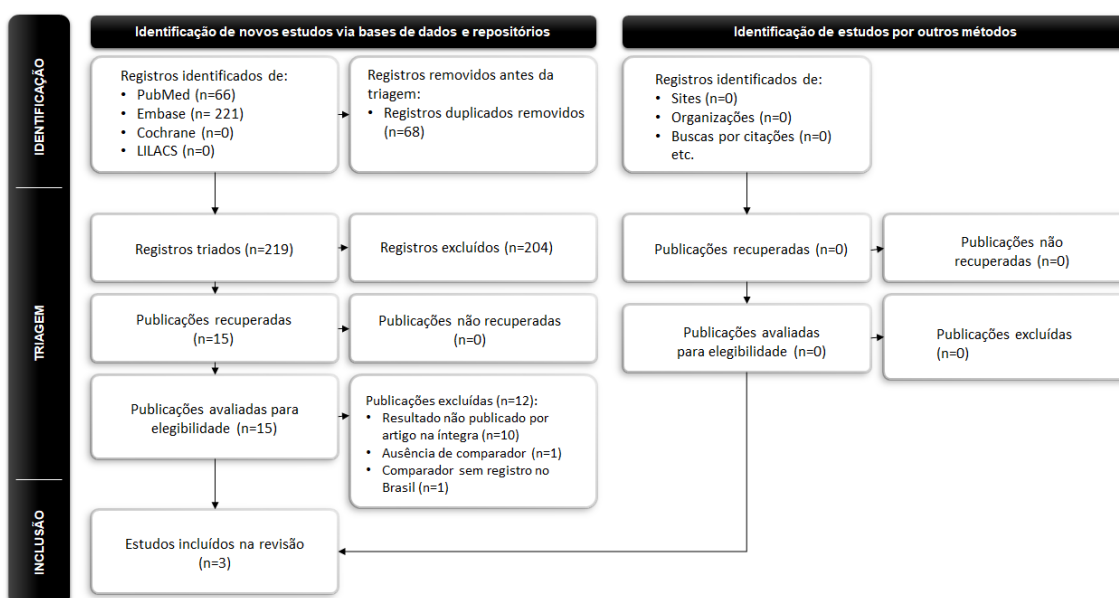
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (68), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 287 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 15 citações para leitura na íntegra. Dessas, três citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 3; Tabela 8).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Frank <i>et al.</i>	JAMA	2016	(75)
2. Frank <i>et al.</i>	CNS Drugs	2022	(76)
3. Frank <i>et al.</i>	Neurology and Therapy	2024	(77)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Após revisão sistemática, foi incluído um ECR - FIRST-HD (NCT01795859), sua extensão (ARC-HD) e dados agrupados desses estudos (pivotal e extensão).

O estudo FIRST-HD é um ECR randomizado de fase III, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança da deutetrabenazina em pacientes adultos com coreia associada à DH. Tal estudo possui sua extensão reportada através do estudo ARC-HD, um ensaio clínico, aberto, de braço único. Os desfechos incluíram variação a partir do *baseline* do TMC, proporção de pacientes que alcançaram sucesso no *Patient Global Impression of Change* (PGIC), *Clinical Global Impression of Change* (CGIC), variação no escore do item de funcionalidade física do *36-Item Short Form* (SF-36), escore motor total (UHDRS) e segurança. O comparador utilizado no ECR foi placebo. (75–77)

A Tabela 9 resume as principais características e resultados das evidências incluídas na revisão sistemática.

Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos.

Autor, data	Frank, 2016	Frank, 2022	Frank, 2024
Locais de condução do estudo	Estados Unidos e Canadá	Idem ao Frank <i>et al.</i> , 2016 (75)	Idem ao Frank <i>et al.</i> , 2016 (75)
Fontes de financiamento	Auspex Pharmaceuticals	Teva Pharmaceutical Industries	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	Ensaio clínico, aberto, de braço único	Dados combinados do Frank <i>et al.</i> , 2016 (75) e Frank <i>et al.</i> , 2022. (76)
População	Pacientes adultos (≥18 anos) com coreia associada à DH	Idem ao Frank <i>et al.</i> , 2016 (75)	Idem ao Frank <i>et al.</i> , 2016 (75) e Frank <i>et al.</i> , 2022. (76)
Intervenção e comparadores	Deutetrabenazina (n=45) Placebo (n=45)	Rollover (n=82) ¹ Switch (n=37) ²	Deutetrabenazina (n=84) Placebo (n=84)
Desfechos			
TMC (um item da UHDRS)	<u>Varição no escore a partir do <i>baseline</i> até a semana 12 – média (IC 95%)</u>	<u>Varição média a partir do <i>baseline</i> até a semana 8 (DP)</u>	-
	Deutetrabenazina: -4,4 (-5,3 a -3,6)	Rollover: -4,4 (3,1)	
	Placebo: -1,9 (-2,8 a -1,1)	Switch: -2,1 (3,3)	
	Diferença entre os tratamentos – média (IC 95%): -2,5 (-3,7 a -1,3); p-valor<0,001	<u>Varição média a partir da semana 8 até a semana 145 (DP)</u>	
Escore motor total (um item da UHDRS)	Diferença entre os tratamentos na variação percentual da TMC – percentual (IC 95%): -21% (-30% a -11%); p-valor<0,001	Todos os indivíduos: -0,5 (5,2)	
	<u>Varição a partir do <i>baseline</i> até a semana 12 (IC 95%)</u>	<u>Varição média a partir do <i>baseline</i> até a semana oito (DP)</u>	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

PGIC	Deutetrabenazina: -7,4 (-9,1 a -5,6)	Rollover: -7,1 (7,3)	
	Placebo: -3,4 (-5,1 a -1,6)	Switch: -2,4 (8,7)	
	Diferença média entre os tratamentos – (IC 95%): -4,0 (-6,5 a -1,5); p-valor=0,002	<u>Variação média a partir da semana oito até a semana 145 (DP)</u>	
		Todos os indivíduos: 8,2 (11,9)	
CGIC	<u>Sucesso no tratamento</u>	-	-
	Deutetrabenazina: 51%		
	Placebo: 20%		
	Diferença média entre os tratamentos – (IC 95%): 31,1 (12,4 a 49,2); p-valor=0,002		
Subescala capacidade física(SF-36)	<u>Sucesso no tratamento</u>	-	-
	Deutetrabenazina: 42%		
	Placebo: 13%		
	Diferença média entre os tratamentos – (IC 95%): 28,9 (11,4 a 46,4); p-valor=0,002		
Segurança	<u>Variação a partir do baseline até a semana 12 (IC 95%)</u>	-	-
	Deutetrabenazina: +0,7 (-2,0 a 3,4)		
	Placebo: -3,6 (-6,4 a -0,8)		
	Diferença média entre os tratamentos – (IC 95%): 4,34 (0,4 a 8,3); p-valor=0,03		
	<u>EAs que levaram redução de dose – n (%)</u>	<u>EAs – taxa de incidência ajustada por exposição (número de EAs/pessoas-ano)</u>	<u>EAs – n (%)</u>
	Deutetrabenazina: 3 (6,7)		Deutetrabenazina: 54 (64,3)
	Placebo: 3 (6,7)	Deutetrabenazina (FIRST-HD): 4,32 (27/6,2)	Placebo: 27 (60,0)
	<u>EAs graves – n (%)</u>	Placebo (FIRST-HD): 4,65 (27/5,8)	<u>EAs que levaram a redução de dose – n (%)</u>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

Deutetrabenazina: 1 (2,2)	<i>Rollover</i> (extensão): 2,57 (76/29,6)	Deutetrabenazina: 6 (7,1)
Placebo: 1 (2,2)	<i>Switch</i> (extensão): 4,02 (35/8,7)	Placebo: 3 (6,7)
	<u>EAs que levaram a redução de dose – taxa de incidência ajustada por exposição (número de EAs/pessoas-ano)</u>	<u>EAs graves</u>
	Deutetrabenazina (FIRST-HD): 0,30 (3/10,1)	Deutetrabenazina: 2 (2,4)
	Placebo (FIRST-HD): 0,31 (3/9,8)	Placebo: 1 (2,2)
	<i>Rollover</i> (extensão): 0,13 (20/151,4)	
	<i>Switch</i> (extensão): 0,14 (10/72,4)	
	<u>EAs graves – taxa de incidência ajustada por exposição (número de EAs/pessoas-ano)</u>	
	Deutetrabenazina (FIRST-HD): 0,19 (2/10,4)	
	Placebo (FIRST-HD): 0,10 (1/10,1)	
	<i>Rollover</i> (extensão): 0,10 (16/161,0)	
	<i>Switch</i> (extensão): 0,09 (7/79,9)	

Fonte: elaboração própria. CGIC: *Clinical Global Impression of Change*; DP: desvio padrão; EA: evento adverso; ECR: Ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; SF-36: *36-Item Short Form*; UHDRS: *Unified Huntington's Disease Rating Scale*; TMC: *Total Maximal Chorea Score Total*; NA: não se aplica; NI: não informado.

¹pacientes que concluíram o estudo FIRSTHD (deutetrabenazina + placebo). ²pacientes que estavam recebendo tetrabenazina e realizaram troca para deutetrabenazina.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

Frank, 2016 – análise primária (Estudo FIRST-HD)

Frank *et al.*, 2016 (75), desenvolveram o estudo FIRST-HD, um ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo com objetivo de avaliar eficácia e segurança da deutetrabenazina em pacientes adultos com coreia associada à DH.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticados e com manifestações da DH (≥ 36 repetições no gene *HTT CAG*). Além disso, os pacientes deveriam apresentar TMC¹² ≥ 8 (avaliado pelo UHDRS) na triagem e no *baseline* e escore de capacidade funcional total¹³ (avaliado pelo UHDRS) ≥ 5 na triagem. Os critérios de exclusão foram doença psiquiátrica grave não tratada ou subtratada, escores ≥ 11 na subescala de depressão do *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ou com histórico de ideação suicida, alguns problemas cardíacos (intervalo QTc prolongado e bloqueio de ramo esquerdo), insuficiência renal/hepática, escore ≥ 11 no questionário de distúrbio de deglutição e escore ≥ 3 no item de fala do *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS). Com relação ao uso de medicamentos, foram excluídos pacientes que estavam usando: tetrabenazina (dentro de seis meses), antipsicóticos, metoclopramida, inibidores da monoamina oxidase, levodopa, agonistas da dopamina, reserpina, amantadina, medicamentos que prolongam os intervalos QT exceto escitalopram e citalopram.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1, para receberem deutetrabenazina ou placebo. A randomização foi estratificada por uso prévio de tetrabenazina (sim ou não). A dose foi definida de acordo com a titulação, que foi realizada por até oito semanas, seguida de quatro semanas de terapia de manutenção. O período de tratamento de 12 semanas foi seguido por uma semana de *washout* (“retirada”). A dose inicial do estudo foi de 6 mg por dia, com um aumento semanal de 6mg, de forma controlada até dose máxima de 48 mg ou até EA clinicamente importante. O tratamento do estudo foi administrado em duas doses diárias, com intervalo de cerca de dez horas, entre as doses.

¹² O TMC é uma avaliação padronizada e confiável da coreia baseada na frequência e gravidade em sete regiões do corpo, que varia de zero a 28, com altos escores indicando maior gravidade de coreia.

¹³ A capacidade funcional total é uma escala padronizada para o estadiamento da DH, que inclui 13 pontos, com objetivo de avaliar a capacidade de um indivíduo de realizar tarefas em cinco áreas funcionais; uma pontuação de cinco ou superior indica que os pacientes se encontram no estágio I a III e tiveram um diagnóstico de DH por cerca de 15 anos.

A média de dose foi de 39,7 mg (desvio padrão [DP]: 9,3 mg) no grupo deutetrabenazina e de 43,3 mg (DP: 7,6 mg) no grupo placebo.

O desfecho primário foi a variação a partir do *baseline* (definida como a média dos valores das visitas de triagem e dia zero) para a terapia de manutenção (definida como a média dos valores das visitas da semana nove e da semana 12) no escore TMC. Os desfechos secundários incluíram: PGIC¹⁴, CGIC¹⁵, escore da subescala de função física do SF-36¹⁶ e teste de equilíbrio de Berg¹⁷. Os desfechos adicionais incluíram a variação a partir do *baseline* até o final da manutenção no escore motor total do UHDRS e a alteração percentual no TMC. Também foi avaliada a segurança.

Foram incluídos 90 pacientes, dos quais 45 no braço deutetrabenazina e 45 no braço placebo. As características do *baseline* foram similares entre os grupos, com exceção de um escore mais alto no teste de equilíbrio de Berg no grupo deutetrabenazina¹⁸.

Assim, a melhora média a partir do *baseline* até a manutenção no escore TMC foi de -4,4 (IC 95%: -5,3 a -3,6) e de -1,9 (IC 95%: -2,8 a -1,1), no grupo deutetrabenazina e placebo, respectivamente. Portanto, a diferença entre os tratamentos foi de -2,5 (IC 95%: -3,7 a -1,3; p-valor<0,001; Figura 4). Após o período de *washout*, ambos os grupos apresentaram níveis de coreia semelhantes aos do *baseline*. A partir do *baseline* até a fase de manutenção, a variação percentual da TMC melhorou em -37% (IC 95%: -44 a -30) e -16% (IC 95%: -23 a -9), no grupo deutetrabenazina e placebo, e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (-21% [IC 95%: -30% a -11%]; p-valor<0,001). Destaca-se que escores baixos de TMC e escore motor total indicam uma melhor função motora.

¹⁴ O PGIC e o CGIC foram classificados em uma escala Likert de sete pontos, variando de "muito melhor" a "muito pior". A pergunta do PGIC foi: "Com relação aos seus sintomas gerais de doença de Huntington, como você se descreveria agora em comparação com imediatamente antes de iniciar a medicação do estudo?" O CGIC foi redigido de forma semelhante. Para PGIC e CGIC, o sucesso do tratamento foi definido como "muito" ou "muitíssimo" melhorado na semana 12.

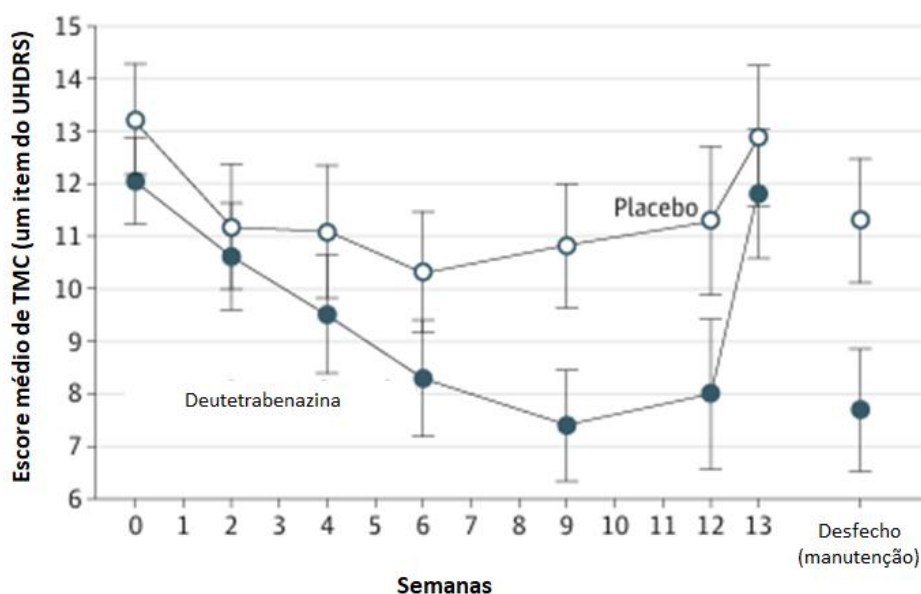
¹⁵ O PGIC e o CGIC foram classificados em uma escala Likert de sete pontos, variando de "muito melhor" a "muito pior". A pergunta do PGIC foi: "Com relação aos seus sintomas gerais de doença de Huntington, como você se descreveria agora em comparação com imediatamente antes de iniciar a medicação do estudo?" O CGIC foi redigido de forma semelhante. Para PGIC e CGIC, o sucesso do tratamento foi definido como "muito" ou "muitíssimo" melhorado na semana 12.

¹⁶ Foi analisado do dia zero a semana 12. O SF-36 é um questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (112)

¹⁷ Foi analisado do dia zero a semana 12.

¹⁸ O teste mensura o equilíbrio em uma escala de zero a 56, escores mais altos indicam um maior nível de funcionalidade e menor risco de quedas. Apesar da diferença no *baseline*, são utilizadas três classificações para essa escala: 0 a 20 pontos (equilíbrio comprometido); 21 a 40 pontos (equilíbrio moderado) e 41 a 56 pontos (equilíbrio bom), os pacientes de ambos os grupos se encontram na mesma classificação. (113,114)

Figura 4. Escore TMC por semana.



Pacientes									
Deutetrabenazina	45	45	44	44	45	45	44	45	
Placebo	45	45	45	44	42	43	43	45	

Fonte: Frank, 2016. (75) IC: intervalo de confiança; TMC: *Total Maximal Chorea Score*; UHDRS: Escala de Classificação Unificada da DH. A escala inclui uma semana de *washout*. Valores de *baseline* na semana zero é a média da triagem e dia zero. Os desfechos da manutenção (semana 12) é a média das consultas nas semanas nove e 12. As barras de erro representam o IC.

Na escala PGIC, 51% (n=23) pacientes do grupo deutetrabenazina e 20% (n=9) do grupo placebo apresentaram sucesso do tratamento (sucesso do tratamento foi definido como "muito" ou "muitíssimo" melhorado na semana 12 nas escalas PGIC e CGIC). Assim, a diferença entre os tratamentos foi de 31,1 (IC 95%: 12,4 a 49,8; p-valor=0,002). Resultado similar foi encontrado na escala CGIC, no qual 42% (n=19) *versus* 13% (n=6), no grupo deutetrabenazina e placebo, respectivamente. A diferença foi de 28,9 (IC 95%: 11,4 a 46,4; p-valor=0,002). Na subescala de funcionalidade física do SF-36 o grupo deutetrabenazina apresentou melhora de 0,7 (IC 95%: -2,0 a 3,4), em contraste, o grupo placebo apresentou piora de -3,6 (IC 95%: -6,4 a -0,8), a diferença entre os tratamentos foi 4,34 (IC 95%: 0,4 a 8,3; p-valor=0,03). N teste de equilíbrio de Berg não foi observada diferença estatisticamente significativa (diferença entre os grupos foi de 1,0 [IC 95%: -0,3 a 2,3]; p-valor=0,14), ambos os grupos apresentaram melhora de 2,2 (IC

95%: 1,3 a 3,1) e 1,3 (IC 95%: 0,4 a 2,2), com o uso de deutetrabenazina e placebo, respectivamente.

No escore motor total do UHDRS ambos os grupos apresentaram melhora, sendo de -7,4 (IC 95%: -9,1 a -5,6) no grupo deutetrabenazina e de -3,4 (IC 95%: -5,1 a -1,6) no grupo placebo, com uma diferença média entre os tratamentos de -4,0 pontos (IC 95%: -6,5 a -1,5; p-valor=0,002).

As alterações em relação ao *baseline* não foram significativamente distintas entre os grupos de tratamento na Avaliação Cognitiva de Montreal ou nas medidas cognitivas, comportamentais ou funcionais da UHDRS (Tabela 10).

No que se refere a *Swallowing Disturbance Questionnaire*, um questionário que avalia a deglutição dos pacientes, os pacientes do grupo que recebeu deutetrabenazina apresentaram melhora de -1,2 pontos (IC 95%: -0,5 a -1,2) em comparação com os pacientes que receberam placebo, que apresentaram piora de 0,3 pontos (IC 95%: -0,5 a 1,2), com diferença média entre os grupos de -1,5 (IC 95%: 2,7 a -0,3; p-valor=0,02; Tabela 10).

O número de pacientes que desenvolveu depressão ou depressão com agitação foi similar estatisticamente entre os grupos. A variação no escore de ansiedade do HADS foi de -1,1 (IC 95%: -1,7 a -0,4) no grupo deutetrabenazina e de -0,9 (IC 95%: -1,5 a -0,2) no grupo placebo, com uma diferença média entre os tratamentos de -0,2 pontos (IC 95%: -1,1 a 0,7; p-valor=0,67). A variação no escore de depressão do HADS foi de -0,5 (IC 95%: -1,1 a 0,2) no grupo deutetrabenazina e de -0,1 (IC 95%: -0,8 a 0,5) no grupo placebo, com uma diferença média entre os tratamentos de -0,3 pontos (IC 95%: -1,3 a 0,6; p-valor=0,46; Tabela 10). Um paciente por grupo relatou ideação suicida.

Por fim, o grupo deutetrabenazina apresentou aumento do índice de massa corporal (0,6 [IC 95%: 0,3 a 0,9]), em contraste com o grupo placebo que apresentou perda desse quesito (-0,1 [IC 95%: -0,4 a 0,2]), a diferença média entre o grupo foi de 0,7 (IC 95%: 0,3 a 1,2; p-valor=0,002).

Tabela 10. Escores de medidas de segurança.

Média (DP)	Deutetrabenazina (N=45)			Placebo (N=45)			Diferença – média (IC 95%)	p-valor
	Baseline	Manutenção	Variação a partir do baseline - média (IC 95%)	Baseline	Manutenção	Variação a partir do baseline - média (IC 95%)		
Barnes Akathisia Scale								
Medida resumo	1,4 (1,6)	0,7 (1,2)	−0,6 (−1,0 a −0,3)	1,2 (1,9)	1,0 (1,7)	−0,3 (−0,7 a 0,1)	−0,4 (−0,9 a 0,2)	0,19
Avaliação clínica geral	0,8 (1,1)	0,3 (0,7)	−0,4 (−0,6 a −0,2)	0,6 (1,0)	0,5 (0,8)	−0,2 (−0,4 a 0,0)	−0,2 (−0,5 a 0,1)	0,22
ESS- escore total	4,6 (3,1)	4,3 (3,9)	−0,4 (−1,4 a 0,5)	5,4 (3,8)	5,2 (3,8)	−0,1 (−1,0 a 0,8)	−0,3 (−1,6 a 1,0)	0,62
HADS								
Ansiedade	3,6 (3,3)	2,6 (3,0)	−1,1 (−1,7 a −0,4)	3,9 (2,7)	3,1 (2,6)	−0,9 (−1,5 a −0,2)	−0,2 (−1,1 a 0,7)	0,67
Depressão	2,1 (2,6)	1,9 (2,3)	−0,5 (−1,1 a 0,2)	3,2 (2,6)	2,9 (2,9)	−0,1 (−0,8 a 0,5)	−0,3 (−1,3 a 0,6)	0,46
Montreal Cognitive Assessment – escore total	23,7 (3,8)	23,7 (4,0)	−0,1 (−0,8 a 0,6)	22,8 (4,0)	23,4 (4,4)	0,6 (−0,1 a 1,3)	−0,7 (−1,7 a 0,3)	0,15
Swallowing Disturbance Questionnaire	3,7 (2,8)	2,6 (2,3)	−1,2 (−2,0 a −0,3)	4,6 (3,1)	4,9 (4,8)	0,3 (−0,5 a 1,2)	−1,5 (−2,7 a −0,3)	0,02
UPDRS speech item	0,7 (0,8)	0,8 (0,7)	−0,0 (−0,2 a 0,1)	1,0 (0,8)	1,0 (0,8)	0,1 (−0,1 a 0,2)	−0,1 (−0,3 a 0,1)	0,39

Fonte: Frank, 2016. (75) DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; UPDRS: *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

O perfil de segurança foi similar entre os grupos, demonstrado pela quantidade de EAs que foram reportados em ambos os grupos, tanto geral, quanto a nível psiquiátrico (Tabela 11). Os EAs foram em sua maioria leve a moderado e levaram a uma redução de dose em 6,7% (n=3) dos pacientes, em cada grupo. O EA mais comum no grupo intervenção foi sonolência, que foi manejada sem necessidade de redução de dose. O EA mais frequente no grupo placebo foi irritabilidade. (Tabela 11)

Os EAs graves foram reportados em um paciente em cada grupo (deutetrabenazina: depressão com agitação e cistite; placebo: exacerbação da cardiopatia pulmonar obstrutiva), representando 2,2%. Em ambos os casos houve suspensão do tratamento e resolução dos eventos.

Tabela 11. EAs por grupo.

EAs, n (%)	Número (%) de pacientes ^a	
	Deutetrabenazina (n=45)	Placebo (n=45)
Sonolência	5 (11,1)	2 (4,4)
Xerostomia	4 (8,9)	3 (6,7)
Diarreia	4 (8,9)	0
Irritabilidade	3 (6,7)	6 (13,3)
Insônia	3 (6,7)	2 (4,4)
Fadiga	3 (6,7)	2 (4,4)
Queda	2 (4,4)	4 (8,9)
Tontura	2 (4,4)	4 (8,9)
Depressão ou depressão com agitação ^b	2 (4,4)	3 (6,7)

Fonte: Frank, 2016. (75) EAs: eventos adversos. ^aEAs que ocorreram em $\geq 4\%$ dos pacientes durante o período de titulação e manutenção. Não foi observada diferença estatística entre os grupos. ^bCombinação de EAs categorizados como depressão ou depressão com agitação.

Os autores concluíram que, entre os pacientes com coreia associada à DH, o uso de deutetrabenazina apresentou melhora nos sintomas motores em comparação com o placebo na semana 12.

Frank 2022 – análise de extensão (estudo ARC-HD)

Frank *et al.*, 2022 (76), reportaram uma análise de extensão do estudo FIRST-HD (75), com objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade em longo prazo em pacientes com DH e coreia em uso de deutetrabenazina. O estudo ARC-HD incluiu pacientes que completaram o ECR FIRST-HD e pacientes que foram submetidos à *switch* noturno¹⁹ de tetrabenazina para deutetrabenazina.

Portanto, o estudo de extensão ARC-HD foi um ensaio clínico, aberto, de braço único conduzido em 37 centros distribuídos em três países (Estados Unidos, Canadá e Austrália). O estudo foi composto por duas coortes: *rollover* e *switch*. Para fins dessa revisão, apenas a coorte *rollover* será considerada, uma vez que não há tetrabenazina disponível no Brasil.

A coorte *rollover* incluiu pacientes que completaram o estudo FIRST-HD, tanto os pacientes inicialmente do grupo placebo quanto do grupo deutetrabenazina. Todos os pacientes da coorte *rollover* completaram uma semana de *washout* (“retirada”) do tratamento com deutetrabenazina ou placebo do estudo FIRST-HD. Esse período permitiu que os pacientes retornassem aos níveis do *baseline* da coreia antes de começarem o novo tratamento. Após o *washout*, os pacientes iniciaram o uso de 6 mg de deutetrabenazina na manhã seguinte (dia um do novo estudo). Assim, um total de 119 pacientes com coreia associada à DH foram incluídos no estudo ARC-HD, sendo 82 na coorte *rollover*. Na visita da semana oito, a média da dose diária de deutetrabenazina foi de 38,1 mg (DP: 10,53) para esses pacientes.

Os desfechos incluíram variação na TMC e escore motor total (item da UHDRS), da semana oito até a semana 145 e segurança. Lembrando que escores baixos de TMC e escore motor total indicam uma melhor função motora.

O escore médio do TMC no *baseline* foi de 12,0 (erro padrão [EP]: 4,1). Os escores do TMC desde o *baseline* até a semana oito reduziu em -4,5 (DP: 3,1 [IC 95%: -5,2 a -3,7]) na coorte *rollover*. O mesmo no escore motor total, com redução a partir do *baseline* até a semana oito em -7,1 (DP: 7,3 [IC 95%: -8,8 a -5,5]). Os pacientes tiveram alteração mínima na TMC da semana oito à semana 145 (ou até o final do tratamento, o que aconteceu primeiro); variação média de -0,5

¹⁹ Os pacientes continuaram seu regime de tetrabenazina até a meia-noite do dia zero e mudaram para a deutetrabenazina na manhã seguinte (dia um).

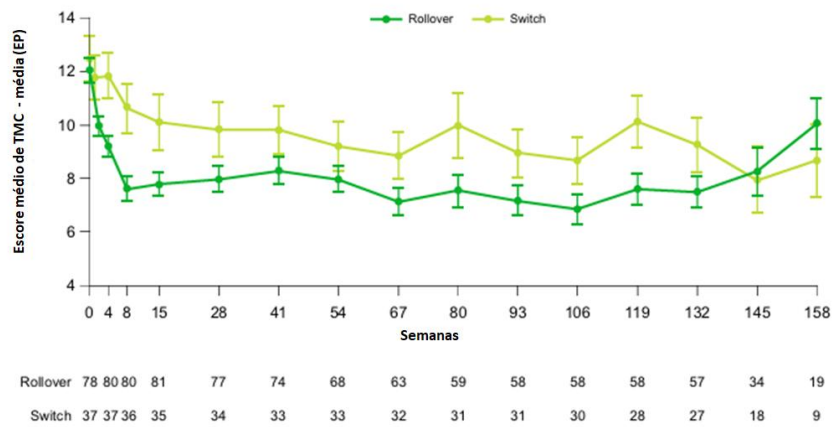
(DP: 5,2 [IC 95%: -1,9 a 1,0]), mas houve um aumento na TMS durante esse período (mudança média: 8,2 (DP: 11,9 [IC 95%: 4,8 a 11,5]) (Tabela 12; Figura 5).

Tabela 12. Variação no escore de coreia e motor.

	Variação do escore TMC (um item do UHDRS) – média (DP)	Variação do escore motor (um item do UHDRS) – média (DP)
Variação a partir do <i>baseline</i> até a semana oito		
Coorte <i>rollover</i>	-4,4 (3,1)	-7,1 (7,3)
Variação a partir da semana oito até a semana 14 ^a		
Todos os pacientes	-0,5 (5,2)	8,2 (11,9)

Fonte: Frank, 2022. (76) DP: desvio padrão; TMC: *Total Maximal Chorea Score*; UHDRS: Escala de Classificação Unificada da DH. ^aAs coortes *Rollover* e *Switch* foram analisadas separadamente desde o início até a semana oito. As duas coortes foram combinadas para a análise das alterações da semana oito à semana 145 (ou a última visita ao medicamento do estudo, se isso ocorreu antes).

Figura 5. Coreia por coorte de estudo.^a



Fonte: Frank, 2022. (76) DP: desvio padrão; TMC: *Total Maximal Chorea Score*; UHDRS: Escala de Classificação Unificada da DH. Os valores são expressos como média (DP). ^a Tratamento foi iniciado no dia um para a coorte *switch* e no dia oito para coorte *rollover*. Ajuste de dose foi permitido até a semana oito.

Com relação à segurança, durante a fase aberta, 68% % dos pacientes apresentaram EAs, sendo avaliado como pouca possibilidade de estarem relacionados ao tratamento do estudo. As taxas de incidência ajustadas à exposição foram no geral menores do que as dos braços de deutetrabenazina e placebo na análise primária (Tabela 13). No final do ensaio, na coorte *rollover* foram observados 2,57 EAs/pessoa/; EAs que levaram a redução de dose ocorreram em uma taxa de 0,11 EAs/pessoa/ano. O EA mais frequente foi queda (Tabela 14). Apenas um óbito ocorreu na coorte *rollover*, porém, foi considerado improvável sua associação com o medicamento do estudo (causa do óbito: parada cardíaca súbita).

Tabela 13. Taxa de incidência de EAs por estudo e coorte.

EAs	FIRST-HD		Extensão aberta
	Deutetrabenazina (n=45)	Placebo (n=45)	Coorte <i>rollover</i> (n=82)
	Taxa de incidência ajustada por exposição (número de EAs/pessoas-ano)		
Qualquer EA	4,32 (27/6,2)	4,65 (27/5,8)	2,57 (76/29,6)
EA grave*	0,10 (1/10,4)	0,10 (1/10,0)	0,11 (17/158,6)
EA severo	0,19 (2/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,10 (16/161,0)

EAs relacionados ao tratamento	2,54 (19/7,5)	1,44 (12/8,4)	0,69 (55/79,5)
EAs que levam a redução de dose	0,30 (3/10,1)	0,31 (3/9,8)	0,13 (20/151,4)
EAs que levam a saída do paciente do estudo	0,10 (1/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,05 (8/166,8)
EAs de interesse	0,10 (1/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,06 (11/181,0)
Queda	0,20 (2/10,1)	0,42 (4/9,6)	0,24 (31/129,1)
Sonolência	0,53 (5/9,5)	0,21 (2/9,7)	0,11 (16/148,9)
Depressão^a	0,19 (2/10,3)	0,31 (3/9,8)	0,19 (27/140,4)
Ansiedade	0,10 (1/10,3)	0,10 (1/9,9)	0,14 (22/156,2)
Insônia	0,30 (3/10,1)	0,21 (2/9,7)	0,13 (19/142,3)
Acatisia e agitação^b	0,19 (2/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,05 (9/173,8)
Pensamentos/ideações suicidas^c	0,10 (1/10,4)	0 (0/10,1)	0,04 (7/173,8)
Disfagia^d	0 (0/10,4)	0,10 (1/9,9)	0,03 (6/173,8)
Parkinsonismo^e	0 (0/10,4)	0 (0/10,1)	0,03 (5/173,7)

Fonte: Frank, 2022. (76) EA: evento adverso. ^aEA de interesse para depressão incluiu os seguintes termos preferenciais selecionados: todos os termos preferenciais contendo "depressão" ^bEA de interesse de acatisia e inquietação com agitação incluíram os seguintes termos preferenciais selecionados: acatisia, hipercinesia, hiperatividade psicomotora, inquietação, agitação ^cEA de interesse para suicidalidade incluiu os seguintes termos preferenciais: suicídio consumado, depressão suicida, overdose intencional, automutilação intencional, envenenamento deliberado, ideação autolesiva, comportamento suicida, ideação suicida, tentativa de suicídio ^dEA de interesse da disfagia incluiu os seguintes termos preferenciais selecionados: afagia, disfagia e EA de interesse do parkinsonismo incluiu os seguintes termos preferenciais selecionados: acinesia, bradicinesia, rigidez em roda dentada, congelamento de marcha, hipertonia, mascaramento facial, rigidez muscular, fenômeno *on* e *off*, crise parkinsoniana, marcha parkinsoniana, tremor de repouso parkinsoniano, parkinsonismo, Doença de Parkinson, tremor de repouso. *ameaçam a vida, levam à hospitalização, causam incapacidade significativa ou permanente, resultam em anomalias congênitas, ou exigem intervenção médica para evitar consequências sérias. (78)

Tabela 14. EAs comuns (≥4%) selecionados por coorte.

EAs	Coorte <i>rollover</i> (n=82)	Coorte <i>switch</i> (n=37)
Queda	31 (38)	16 (43)
Depressão	26 (32)	8 (22)
Ansiedade	22 (27)	13 (35)
Insônia	19 (23)	6 (16)
Sonolência	16 (20)	11 (30)
Infecção no trato urinário	12 (15)	4 (11)
Perda de peso	11 (13)	9 (24)
Diarreia	11 (13)	7 (19)
Irritabilidade	11 (13)	4 (11)
Nasofaringite	8 (10)	6 (16)
Náusea	8 (10)	3 (8)
Coreia	7 (9)	7 (19)
Disfagia	7 (9)	6 (16)
Constipação	7 (9)	5 (14)
Laceração	7 (9)	5 (14)
Acatisia	7 (9)	5 (14)
Xerostomia	4 (5)	4 (11)
Pneumonia	1 (1)	7 (19)
Perda de apetite	1 (1)	4 (11)

Fonte: Frank, 2022. (76) EA: evento adverso.

Os autores da extensão aberta, concluíram que o controle da coreia pode ser mantido e melhorado por meio do uso prolongado de deutetrabenazina duas vezes ao dia, com segurança e tolerabilidade favoráveis. Este estudo demonstra que o tratamento a longo prazo com deutetrabenazina reduz a coreia em pacientes com HD e geralmente é bem tolerado.

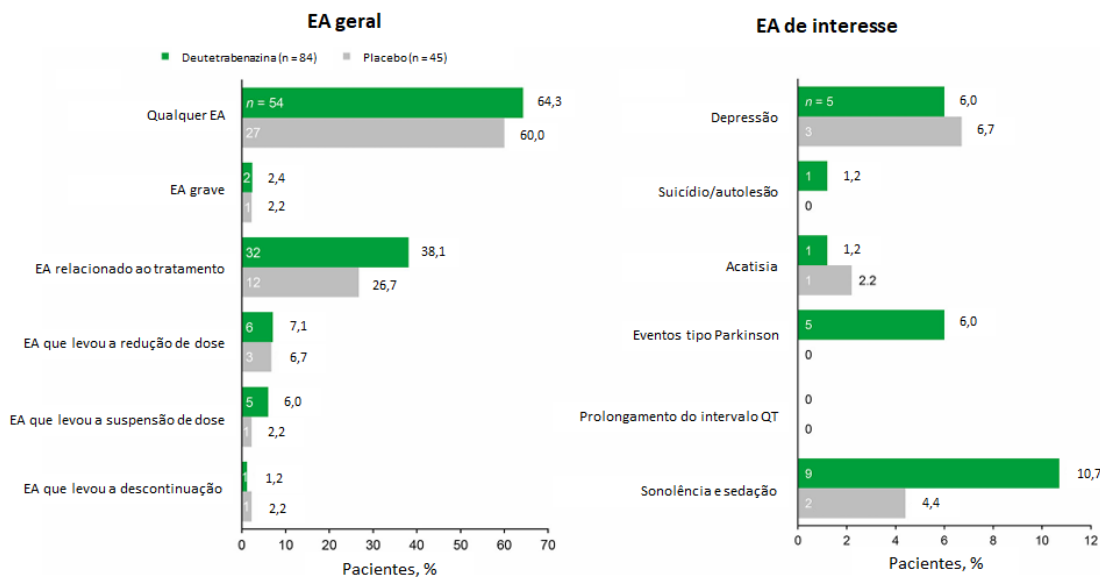
Frank 2024 – dados agrupados análise primária e extensão

Frank *et al.*, 2024 (77), reportaram dados combinados do estudo FIRST-HD (75) e ARC-HD (76), com objetivo de avaliar a integração dos dados de segurança do uso da deutetrabenazina em comparação com o placebo do estudo pivotal.

Nessa análise, os dados foram integrados a partir da primeira exposição à deutetrabenazina até a semana 12 do estudo FIRST-HD e até a semana 15 do estudo ARC-HD em pacientes da coorte *rollover* que receberam placebo no FIRST-HD. Com isso, alinhou-se a uma exposição de 12 semanas no estudo pivotal. A análise de integrada de segurança para deutetrabenazina em ambos os estudos foi comparada aos dados do braço placebo no FIRST-HD.

Assim, a ocorrência de EAs foi maior numericamente no grupo deutetrabenazina (64,3%) em comparação com o grupo placebo (60,0%), o mesmo padrão foi observado nos EAs relacionados ao tratamento (38,1% *versus* 26,7%, respectivamente) (Figura 6). Já uma proporção similar foi reportada para os EAs graves em ambos os grupos (deutetrabenazina: 2,4% e placebo: 2,2%). Os EAs comuns foram: queda, sonolência, insônia, irritabilidade e xerostomia (Tabela 15).

Figura 6. EAs.



Fonte: Frank, 2024. (77) EA: evento adverso.

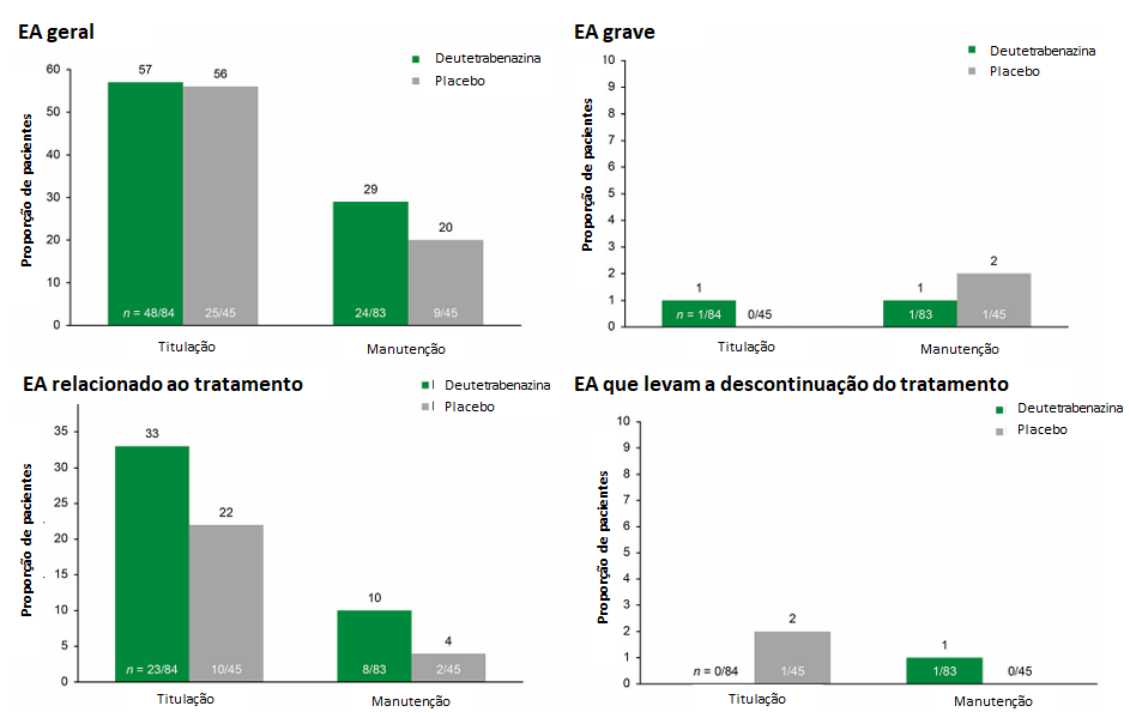
Tabela 15. EAs relacionados ao tratamento que ocorreram em $\geq 4\%$ dos pacientes em todo o período de tratamento.

EAs	Deutetrabenazina (n=84)	Placebo (n=45)
Queda	9 (10,7)	4 (8,9)
Sonolência	9 (10,7)	2 (4,4)
Insônia	7 (8,3)	2 (4,4)
Irritabilidade	7 (8,3)	6 (13,3)
Xerostomia	6 (7,1)	3 (6,7)
Depressão	4 (4,8)	3 (6,7)
Fadiga	4 (4,8)	3 (6,7)
Diarreia	4 (4,8)	0
Náusea	3 (3,6)	2 (4,4)
Tontura	2 (2,4)	4 (8,9)
Vômito	2 (2,4)	3 (6,7)
Dor nas extremidades	0	2 (4,4)
Distúrbio do sono	0	3 (6,7)

Fonte: Frank, 2024. (77) EA: evento adverso.

A incidência de EAs foi maior no período de titulação quando comparado ao de manutenção, sendo durante a titulação de 57,1% e 28,9%; durante a manutenção de 55,6% e 20,0%, nos grupos deutetrabenazina e placebo, respectivamente. O mesmo padrão foi observado na incidência de EAs relacionados ao tratamento e EAs que levaram a descontinuação do tratamento, com uma maior ocorrência de EAs na fase de titulação. Em contraste, a incidência de EAs graves foi semelhante em ambas as fases do tratamento para a deutetrabenazina e maior no grupo placebo durante o período de manutenção em comparação com a fase de titulação (Figura 7).

Figura 7. EAs durante o período de titulação e manutenção do tratamento.



Fonte: Frank, 2024. (77) EA: evento adverso.

Os autores concluíram que, o uso de deutetrabenazina em pacientes com DH demonstrou benefícios significativos. Os pacientes que mantêm um tratamento estável com deutetrabenazina até a semana 15 relatam menos efeitos secundários. A integração de dados de segurança de diferentes estudos fornece evidências importantes para tomada de decisão. Esses dados podem facilitar a escolha do tratamento e melhorar os desfechos dos pacientes com essa doença.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho e por tipo de estudo conforme apresentado nas tabelas abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência do ECR avaliada pelo GRADE, foi alta para os desfechos avaliados (Tabela 16).

Tabela 16. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
TMC	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Escore motor total	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PGIC	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
CGIC	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SF-36	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. CGIC: *Clinical Global Impression of Change*; Patient *Global Impression of Change*; SF-36: *36-Item Short Form*; TMC: *Total Maximal Chorea Score*.



6. Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de Austedo® (deutetrabenazina), comparado a placebo, para o tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com coreia associada à DH.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist* da *Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards* 2022 (CHEERS 2022). (Tabela 17) (79)

Tabela 17. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com coreia associada à DH
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Austedo® (deutetrabenazina)
Comparadores	Placebo
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Medidas de efetividade	QALY Anos de vida com melhora da coreia
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da coreia associada à DH
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Efetividade e Custo-Utilidade
Tipo de modelagem	Árvore de Decisão e Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise de Sensibilidade Univariada Análise de Sensibilidade Probabilística

6.1 Métodos

6.1.1 População alvo

Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com coreia associado à DH.

6.1.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o Austedo® (deutetrabenazina).

6.1.3 Comparador

Considerando que, atualmente, não há nenhuma tecnologia incorporada ao SUS para o tratamento da coreia associada à DH, o comparador utilizado na presente avaliação foi o placebo. Essa escolha reflete a ausência de alternativas terapêuticas disponíveis na rede pública para essa condição específica.

6.1.4 Desfechos considerados no modelo

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida com melhora da coreia.

6.1.5 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

6.1.6 Taxa de desconto

Para o presente modelo, foi adotada a taxa de desconto de 5% para custos e efetividade, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (80)

6.1.7 Horizonte temporal

Considerando a característica crônica da coreia associada à DH, foi adotado um horizonte temporal que contempla a expectativa de vida da população Brasileira (76,4 anos), de acordo com as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

6.1.8 Modelo econômico

Foi desenvolvido um modelo de Markov com uma fase inicial em árvore de decisão para avaliar a custo-efetividade de Austedo® (deutetrabenazina) em comparação ao placebo em pacientes adultos com coreia associada à DH. O esquema detalhado do modelo encontra-se representado na Figura 8.

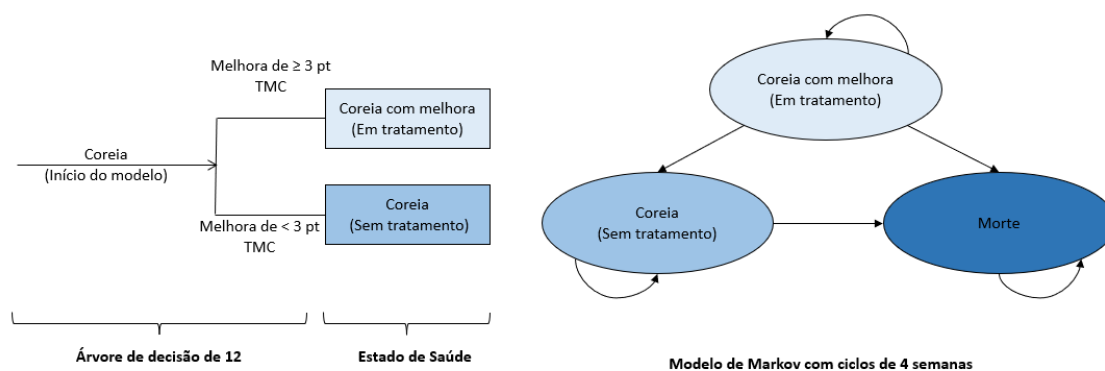
Os pacientes iniciam no modelo pela árvore de decisão, sendo todos considerados com diagnóstico de coreia associada à DH. A árvore de decisão foi utilizada para capturar os custos e desfechos durante as primeiras 12 semanas do modelo, correspondentes ao período avaliado no ensaio clínico FIRST-HD. (75)

Ao final das 12 semanas, os pacientes foram classificados nos estados de saúde "Coreia com Melhora" ou "Coreia", de acordo com a resposta clínica ao tratamento após 12 semanas. A definição de resposta no modelo baseou-se no desfecho primário de eficácia do estudo FIRST-HD (75): a variação na pontuação do TMC em relação ao valor basal até o período de manutenção (média das semanas 9 e 12). Pacientes respondedores foram alocados no estado de saúde "Coreia com Melhora" e mantiveram o tratamento. Aqueles que não responderam foram considerados como permanecendo no estado "Coreia" e descontinuaram o tratamento.

Após essa etapa, os pacientes foram transferidos para o modelo de Markov. Esse modelo adotou ciclos de 4 semanas e foi composto por três estados de saúde: 1 - Coreia com Melhora (em tratamento); 2 - Coreia (sem tratamento); e 3 - Óbito. A entrada no modelo de Markov foi determinada pelo estado de saúde atribuído ao final das 12 semanas iniciais.

Pacientes no estado "Coreia com Melhora" podiam transitar para o estado "Coreia" em caso de descontinuação do tratamento, conforme observado no estudo FIRST-HD (75), no qual os escores de TMC retornaram aos níveis basais após a interrupção do tratamento na semana 13. Não foi permitida a transição reversa de "Coreia" para "Coreia com Melhora". Ambos os estados clínicos podiam evoluir para "Óbito".

Figura 8. Desenho do modelo econômico.



Fonte: Elaboração própria. TMC: *Total maximum chorea*.

6.1.9 Premissas do modelo

As principais premissas adotadas no modelo econômico foram as seguintes:

- Durante as 12 primeiras semanas, pacientes alocados no braço placebo poderiam apresentar resposta clínica ao placebo, conforme observado no estudo clínico FIRST-HD (75), sendo, portanto, classificados no estado de saúde "Coreia com Melhora". No entanto, assumiu-se que todos os pacientes tratados com placebo que ingressaram neste estado perderiam a resposta e migrariam para o estado "Coreia" no início do modelo de Markov.
- Após as 12 primeiras semanas, os pacientes em tratamento ativo poderiam descontinuar a terapia por qualquer motivo (ex.: perda de eficácia, eventos adversos), em qualquer ciclo do modelo de Markov. A taxa de descontinuação foi considerada constante ao longo dos ciclos e baseada nas taxas observadas em um estudo de mundo real. (81)
- Os pacientes poderiam apresentar EAs associados ao tratamento. Os custos e as desutilidades relacionadas aos eventos adversos foram aplicados uma única vez, ao final das 12 semanas iniciais.
- Assumiu-se que a coreia e o tratamento da coreia não impactavam diretamente a mortalidade dos pacientes. Dessa forma, taxas de mortalidade equivalentes foram aplicadas a ambos os braços do modelo.

A população considerada no modelo foi composta por pacientes adultos com coreia associada à DH. As características antropométricas dos pacientes, incluindo idade e sexo, foram derivadas do estudo clínico FIRST-HD. (75)

Tabela 18. Dados antropométricos.

Parâmetros	Valor
Idade inicial (anos)	53,7
Sexo Feminino (%)	44,4%

Fonte: Elaboração própria.

6.1.10 Dados de Eficácia

A eficácia foi baseada na resposta clínica dos pacientes ao tratamento na semana 12. A resposta foi definida como uma melhora de, no mínimo, 3 pontos na escala TMC em comparação ao valor basal.

Essa definição foi fundamentada no desfecho primário de eficácia do estudo clínico FIRST-HD (75), que avaliou a variação da pontuação TMC do início do tratamento até a fase de manutenção (média das semanas 9 e 12). Como o estudo não estabeleceu um ponto de corte específico para caracterizar resposta, o modelo adotou a definição de resposta como uma melhora de pelo menos 3 pontos na escala TMC em relação à linha de base, conforme diretriz da *American Academy of Neurology* para o tratamento farmacológico da coreia na DH. (82)

As taxas de resposta utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19. Resposta na semana 12 com base na melhora da pontuação TMC em relação ao valor basal.

Medicamento	Resposta
Austedo® (deutetrabenazina)	71,1%
Placebo	40,0%

Fonte: Elaboração própria.

6.1.11 Descontinuação ao tratamento

Pacientes no estado de saúde “Coreia com Melhora” podiam descontinuar o tratamento em qualquer ciclo, passando assim para o estado “Coreia”. A probabilidade de descontinuação foi aplicada como uma taxa constante por ciclo ao longo de todo o horizonte temporal modelado, para todos os pacientes nesse estado.

A taxa de descontinuação foi estimada com base na probabilidade de interrupção do tratamento entre os meses 3 e 6 do estudo de mundo real de Ayyagari *et al.* (2020) (83) que avaliou o uso em vida real do Austedo® (deutetrabenazina) em pacientes com DH, por meio da análise de dados de prontuários administrativos e registros de reembolsos de seguros de saúde. (Tabela 20)

Tabela 20. Probabilidade de descontinuação ao tratamento.

Medicamento	Probabilidade (por ciclo)
Austedo® (deutetrabenazina)	4,13%

Fonte: Elaboração própria.

6.1.12 Dados de segurança

EAs foram considerados no modelo para os pacientes de ambos os braços de tratamento, com base nas taxas observadas no estudo clínico FIRST-HD. Foram incluídos no modelo os EAs de qualquer grau de gravidade que ocorreram em, pelo menos, 4% dos pacientes durante os períodos de titulação e manutenção do tratamento. (75)

A lista dos EAs incluídos, bem como a proporção de pacientes afetados por cada um deles, encontra-se sumarizada na Tabela 21.

Tabela 21. Incidência de eventos adversos.

Evento adverso	Austedo® (deutetrabenazina)	Placebo
Sonolência	11,1%	4,4%
Boca seca	8,9%	6,7%
Diarreia	8,9%	0,0%
Irritabilidade	6,7%	13,3%
Insônia	6,7%	4,4%
Fadiga	6,7%	4,4%
Queda	4,4%	8,9%
Tontura	4,4%	8,9%
Depressão	4,4%	6,7%

Fonte: Elaboração própria.

6.1.13 Dados de utilidade

Inicialmente, os valores de utilidade para os estados de saúde relacionados à coreia associada à DH foram obtidos a partir de um estudo de elicitación conduzido pela empresa Teva junto à população geral dos Estados Unidos. O estudo utilizou o método de elicitación por vinhetas, no qual os participantes avaliavam descrições escritas representando diferentes estados de saúde associados a graus variados de gravidade da coreia.

Cada vinheta foi elaborada para representar aproximadamente uma faixa específica de pontuação na escala TMC. Após a leitura de cada vinheta, os participantes responderam a uma série de perguntas utilizando a técnica de *time trade-off*, com o objetivo de estimar a utilidade percebida de cada estado de saúde descrito. (84)

A Tabela 22 apresenta os valores de utilidade utilizados no modelo.

Tabela 22. Valores de utilidade reportados no estudo.

Estados de saúde do estudo	Média de <i>Time trade-off</i>	Erro padrão
Coreia moderada/grave (pontuação TMC: 12–13)	0,257	0,04
Coreia leve/moderada (pontuação TMC: 9–10)	0,480	0,04
Coreia leve (pontuação TMC: 6–7)	0,641	0,03

Fonte: Elaboração própria. TMC: Total maximum chorea.

Para o estado de saúde “Coreia” do modelo foi utilizado o valor de utilidade correspondente ao estado “Coreia moderada/grave” do estudo de eliciação de utilidades, uma vez que a faixa de pontuação na escala TMC é compatível com a dos pacientes incluídos no estudo FIRST-HD (75), cujo valor basal médio (desvio padrão) da pontuação TMC foi de 12,66 (3,169).

Para o estado de saúde “Coreia com Melhora”, foram gerados valores de utilidade ajustados por tratamento e por resposta clínica. Essa abordagem foi adotada com o objetivo de capturar os diferentes níveis de melhora na pontuação TMC observados no estudo FIRST-HD (75) entre os pacientes dos braços de Austedo® (deutetrabenazina) e placebo.

Para gerar as utilidades correspondentes ao estado “Coreia com Melhora”, foram utilizadas as taxas de resposta do estudo FIRST-HD (75) e os valores de utilidade correspondentes aos estados de saúde “Coreia leve/moderada” e “Coreia leve”, obtidos em um estudo de valoração específico.

Especificamente, para cada braço de tratamento, foram calculadas as razões entre a proporção de pacientes que apresentaram uma melhora ≥ 6 pontos no escore de Coreia Total Máxima (TMC) e a proporção de pacientes que apresentaram uma melhora ≥ 3 pontos no mesmo escore, conforme reportado no FIRST-HD. (75)

Essas razões foram utilizadas para calcular uma média ponderada entre os valores de utilidade dos estados “Coreia leve/moderada” (associado à melhora ≥ 3) e “Coreia leve” (associado à

melhora ≥ 6), permitindo estimar, para cada braço de tratamento, o valor de utilidade específico do estado de saúde “Coreia com Melhora”.

Essa abordagem visa refletir a heterogeneidade da resposta clínica observada no ensaio, associando maiores utilidades aos pacientes com respostas clínicas mais expressivas, de forma alinhada aos princípios metodológicos de avaliações econômicas em saúde. Os valores de utilidade e taxas de resposta utilizados no cálculo estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Valores de utilidade ajustados por tratamento e resposta clínica utilizados no modelo.

Parâmetros	Austedo® (deutetrabenazina)	Placebo
Utilidade – estado “Coreia”	0,257	0,257
Utilidade ajustada – estado “Coreia com Melhora”	0,555	0,489
Proporção com melhora ≥ 3 pontos na escala TMC (semana 12)	71%	40%
Proporção com melhora ≥ 6 pontos na escala TMC (semana 12)	33%	2%

Fonte: Elaboração própria. TMC: *Total maximum chorea*.

6.1.14 Dados de desutilidade

Foi aplicada, no modelo, uma desutilidade única associada à ocorrência de EAs. Adotou-se a suposição de que cada EA implicaria uma desutilidade única de 0,004, correspondente a um período de 4 semanas. Esse valor foi derivado com base em uma desutilidade anual presumida de 0,05 para um EA com duração de 1 ano. A desutilidade foi aplicada no primeiro ciclo do modelo.

6.1.15 Dados de mortalidade

O modelo considerou a mortalidade específica da DH em cada ciclo. As taxas de mortalidade da população geral, estratificadas por idade e sexo, foram obtidas a partir das Tábuas de mortalidade do IBGE. (85)

Para cada faixa etária, foi gerada uma estimativa única de mortalidade ponderada pela proporção de pacientes do sexo feminino e masculino observada no estudo FIRST-HD. (75) A fim de estimar as taxas de mortalidade específicas para pacientes com DH, foi aplicado um *standardized mortality ratio* (SMR) com base no estudo de Hille et al. (1999). (86)

O modelo utilizou o SMR de 2,2, referente a pacientes com idade entre 40 e 70 anos, aplicando-o às taxas de mortalidade da população geral Brasileira. Assumiu-se, ainda, que todos os pacientes morreriam até os 100 anos de idade.

6.1.16 Dados de custo

Os custos do tratamento com Austedo® (deutetrabenazina) foram calculados com base no preço unitário por concentração, no número de comprimidos por embalagem e no esquema posológico adotado no modelo. Os preços unitários das apresentações de Austedo® (deutetrabenazina) de 6 mg, 9 mg e 12 mg foram obtidos a partir da tabela de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e representam o PMVG 18%. Para o presente modelo, o custo utilizado para cada apresentação representa um desconto de 40% sobre o PMVG 18%.

Assumiu-se que o placebo não gera custos com medicamento. Os valores utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Custos unitários de Austedo® (deutetrabenazina).

Concentração	Comprimidos por embalagem	PMVG 18%	Preço proposto
6 mg	60	R\$ 14.613,54	R\$ 8.768,12
9 mg	60	R\$ 21.920,32	R\$ 13.152,19

12 mg

60

R\$ 29.227,09

R\$ 17.536,25

Fonte: Elaboração própria. mg: miligramas.

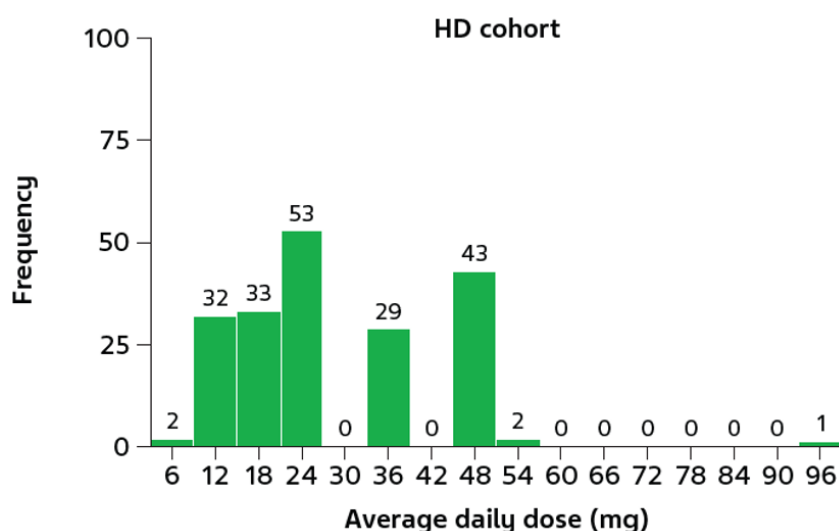
Assumiu-se que os pacientes iniciam o tratamento com uma fase de titulação até atingir a dose diária estável média. O esquema de dosagem foi baseado na bula, na qual recomenda-se a titulação semanal com incrementos de 6 mg por dia, de acordo com a resposta clínica em relação à redução da coreia e à tolerabilidade.

Durante a fase de titulação, todos os pacientes iniciam com 6 mg por dia, com aumento progressivo de 6 mg a cada semana, até atingir a dose alvo estável. A partir de doses iguais ou superiores a 12 mg diários, o medicamento passa a ser administrado em duas doses divididas, conforme especificado em bula.

Após a fase de titulação, os custos foram calculados com base no custo por comprimido das diferentes concentrações disponíveis, considerando sempre a combinação com menor custo total para atingir a dose média considerada. Vale pontuar que a dose média considerada foi arredondada para cima, uma vez que não é possível cortar os comprimidos.

A dose média reportada no estudo FIRST-HD (75) foi de 39,7 miligramas por dia, entretanto em um estudo recente de mundo real (83) é possível observar uma distribuição maior de doses diárias utilizadas como pode ser observado na Figura 9.

Figura 9. Doses médias diárias do uso de Austedo® (deutetrabenazina).



Fonte: Ayyagari *et al.*, 2020 (83)

Dessa forma, com base nos dados apresentados, uma dose estável média de 28,5 miligramas por dia foi calculada, conforme os dados do estudo de Ayyagari *et al.*, 2020 (83). Como o medicamento avaliado é um comprimido, essa dose diária foi arredondada para 30 miligramas por dia.

Os custos estimados durante a fase inicial de titulação e os custos por ciclo do tratamento estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Custos de tratamento estimados.

Parâmetro	Valor
Custo total para a fase inicial (12 semanas)	R\$ 49.101,51
Custo de tratamento por ciclo (4 semanas)	R\$ 19.436,02

Fonte: Elaboração própria. mg: miligramas.

6.1.17 Utilização de Recursos de Saúde

A utilização de recursos em saúde foi estimada por ciclo para cada estado de saúde do modelo. Com base em opinião de especialistas validada por painel Delphi, foram identificados os seguintes componentes relevantes para a utilização de recursos:

- Consultas (ex.: geriatra, equipe multidisciplinar, psiquiatra/neuropsiquiatra, neurologista/neurologista cognitivo, psicólogo/psicólogo clínico/neuropsicólogo, especialista em distúrbios do movimento, outros especialistas, médico generalista)
- Enfermeiros (ex.: atendimento presencial, atendimento telefônico, enfermeiros que acompanham consultas especializadas, outras visitas de enfermagem)
- Fisioterapeuta
- Fonoaudiólogo
- Terapia ocupacional
- Assistente social
- Nutricionista
- Podólogo
- Dentista

Os custos considerados para cada um desses parâmetros foram obtidos no SIGTAP podem ser visualizados na Tabela 26.

Tabela 26. Custos considerados para os recursos de saúde.

Parâmetros	Valor	Referência
Consulta com geriatra	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada
Consulta multidisciplinar	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada
Consulta com neurologista/neurologista cognitivo	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada
Consulta com psicólogo	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada

Consulta com especialista em distúrbios do movimento	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada
Consulta com outra especialidade	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada
Consulta com enfermeiro (atendimento presencial)	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada
Consulta com enfermeiro (telefone)	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Enfermeiro acompanhante em consulta	R\$ 0,00	-
Outras visitas de enfermagem	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Consulta com médico generalista	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada
Fisioterapia	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Fonoaudiologia	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Terapia ocupacional	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Serviço social	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

		profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Nutrição	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Podologia	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)
Odontologia	R\$ 6,30	SIGTAP – 03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)

A quantidade de utilização dos recursos e o custo total considerado no modelo estão apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Quantidade de utilização de recursos - anual.

Parâmetros	Austedo® (deutetrabenazina)	Placebo
Consulta com geriatra	0,55	2,93
Consulta multidisciplinar	7,23	6,83
Consulta com neurologista/neurologista cognitivo	1,90	2,49
Consulta com psicólogo	1,55	2,75
Consulta com especialista em distúrbios do movimento	0,63	1,11
Consulta com outra especialidade	0,33	0,51

Consulta com enfermeiro (atendimento presencial)	1,46	1,47
Consulta com enfermeiro (telefone)	3,19	4,74
Enfermeiro acompanhante em consulta	0,75	0,67
Outras visitas de enfermagem	0,13	1,33
Consulta com médico generalista	4,32	9,81
Fisioterapia	3,41	4,69
Fonoaudiologia	1,39	2,01
Terapia ocupacional	1,29	2,18
Serviço social	0,27	0,33
Nutrição	0,95	1,62
Podologia	0,44	1,50
Odontologia	0,27	0,83
Custo total anual	R\$ 233,60	R\$ 383,12

6.1.18 Manejo de eventos adversos

Considerando que os EAs incluídos no modelo não se restringem a eventos de grau III ou IV que exigem maior complexidade no manejo clínico, assumiu-se, de forma conservadora, que o custo associado ao tratamento de cada EA equivale ao valor de uma consulta com especialista.

6.1.19 Análise de sensibilidade univariada

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

Na análise de sensibilidade univariada, cada parâmetro é avaliado separadamente na sua faixa de variação, enquanto os outros permanecem constantes. O seu objetivo é verificar a influência do parâmetro analisado no resultado a fim de determinar se é ou não sensível a suas mudanças. Quanto maior o impacto nos resultados da variação de um parâmetro, maior deve ser a precaução a ser tomada na interpretação dos resultados e na avaliação sobre a precisão de estimativa deste parâmetro específico no modelo.

Para a presente análise de sensibilidade determinística, os dados foram variados de acordo com seus respectivos intervalos de confiança, quando não disponíveis, foram variados em 20%.

6.1.20 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise, os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e utilidade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo.

Todos os parâmetros da análise foram variados de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

6.2 Resultados

6.2.1 Análise de custo-utilidade

Os resultados da análise de custo-utilidade estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 28. Resultados de custo-utilidade.

Parâmetros	Austedo® (deutetrabenazina)	Placebo
Custo total	R\$ 345.731,58	R\$ 4.183,13
Custo de tratamento	R\$ 341.732,33	R\$ 0,00
Custo de utilização de recursos	R\$ 3.999,02	R\$ 4.182,92
Coreia com melhora	R\$ 308,87	R\$ 21,56
Coreia	R\$ 3.690,15	R\$ 4.161,36
Manejo de EAs	R\$ 0,23	R\$ 0,21
Anos de vida	10,95	10,95
Coreia com melhora	1,32	0,09
Coreia	9,63	10,86
QALYs	3,21	2,84
Coreia com melhora	0,73	0,05
Coreia	2,48	2,79
Incremental		
Custos incrementais		R\$ 341.548
QALYs incrementais		0,37
Anos de vida – Coreia com melhora incrementais		1,23
RCUI (R\$/QALY)		R\$ 915.825

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

Fonte: Elaboração própria. EA: Evento adverso; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; LY: Anos de vida.

O custo total por paciente no grupo tratado com Austedo® (deutetrabenazina) foi de R\$ 345.731,58, comparado a R\$ 4.183,13 no grupo placebo. A maior parte desse custo no braço Austedo® (deutetrabenazina) foi atribuída ao custo do próprio medicamento (R\$ 341.732,33), uma vez que não há custo de tratamento farmacológico no grupo placebo. Os custos com utilização de recursos em saúde foram ligeiramente menores no grupo placebo (R\$ 4.182,92) em comparação ao grupo tratado (R\$ 3.999,02), refletindo, em parte, a maior proporção de tempo dos pacientes no estado de saúde "Coreia com melhora", que apresenta menor necessidade de recursos.

Em relação à efetividade, ambos os grupos apresentaram a mesma expectativa de vida total (10,95 anos), uma vez que foram assumidas as mesmas probabilidades de morte em ambos os braços, porém com distribuições distintas nos estados de saúde. No grupo tratado com Austedo® (deutetrabenazina), os pacientes passaram, em média, 1,32 anos no estado "Coreia com melhora", enquanto no grupo placebo esse tempo foi de apenas 0,09 anos. Consequentemente, o tempo médio em "Coreia" foi menor no grupo tratado (9,63 anos) em relação ao placebo (10,86 anos).

Quanto aos anos de vida ajustados por qualidade (QALYs), o grupo Austedo® (deutetrabenazina) acumulou 3,21 QALYs, comparado a 2,84 QALYs no grupo placebo, resultando em um ganho incremental de 0,37 QALYs. Esse ganho foi particularmente influenciado pelo aumento do tempo no estado de saúde com melhor qualidade de vida ("Coreia com melhora").

A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi estimada em R\$ 915.825 por QALY ganho. Além disso, foi calculada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com base nos anos de vida vividos no estado "Coreia com melhora", resultando em R\$ 277.697 por ano adicional nesse estado de saúde.

Importante ressaltar que, para a presente avaliação, o desfecho de maior relevância clínica e em concordância com o mecanismo de ação do medicamento é o tempo adicional vivido no estado "Coreia com melhora", e não exclusivamente os QALYs. Isso porque o objetivo terapêutico de Austedo® (deutetrabenazina) é a redução dos sintomas motores (coreia) associados à Doença de Huntington, e não sua cura ou impacto direto sobre a sobrevivência global.

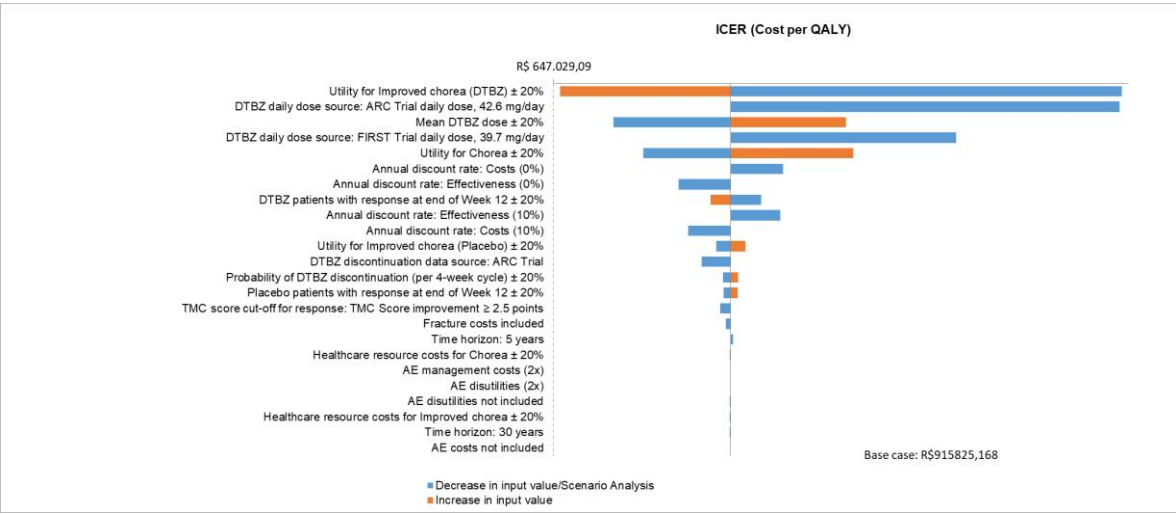
Diante disso, a utilização de um desfecho intermediário, representado por anos de vida vividos em um estado clínico de menor gravidade sintomática, é metodologicamente adequada e encontra respaldo em análises anteriores da CONITEC. Já foram considerados, em avaliações anteriores, desfechos específicos relacionados ao mecanismo de ação e ao objetivo terapêutico das tecnologias avaliadas, sobretudo em contextos nos quais o impacto sobre a sobrevida ou sobre os QALYs é limitado, mas o benefício clínico direto é evidente. Como exemplo dessas avaliações anteriores podemos citar o eculizumabe para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna (Desfecho considerado: Quinzenas livres de transfusão - 2018), alfa-glicosidase como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe (Desfecho considerado: Anos de vida livres de ventilação – 2019), romosozumabe para o tratamento de osteoporose (Desfecho considerado: Incidência de novas fraturas - 2022) e, embora as análises econômicas conduzidas para inibidores de C1 esterase e acetato de icatibanto para o tratamento de angioedema hereditário em 2023 tenham considerado QALY, a comissão concluiu que a interpretação dos resultados da avaliação econômica poderia ser comprometida pelo uso do desfecho QALY, dado que o evento em questão é de natureza aguda e de curto prazo.

Tais exemplos demonstram que a CONITEC já reconheceu a relevância de desfechos clínicos intermediários ou específicos para determinadas condições, especialmente em doenças raras, debilitantes ou com terapias de natureza predominantemente sintomática. Portanto, considerar o tempo adicional no estado “Coreia com melhora” como desfecho primário da avaliação de Austedo® (deutetrabenazina) é consistente com os parâmetros metodológicos previamente aceitos.

6.2.2 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão representados no gráfico de tornado (Figura 10)

Figura 10. Resultados da análise de sensibilidade univariada.



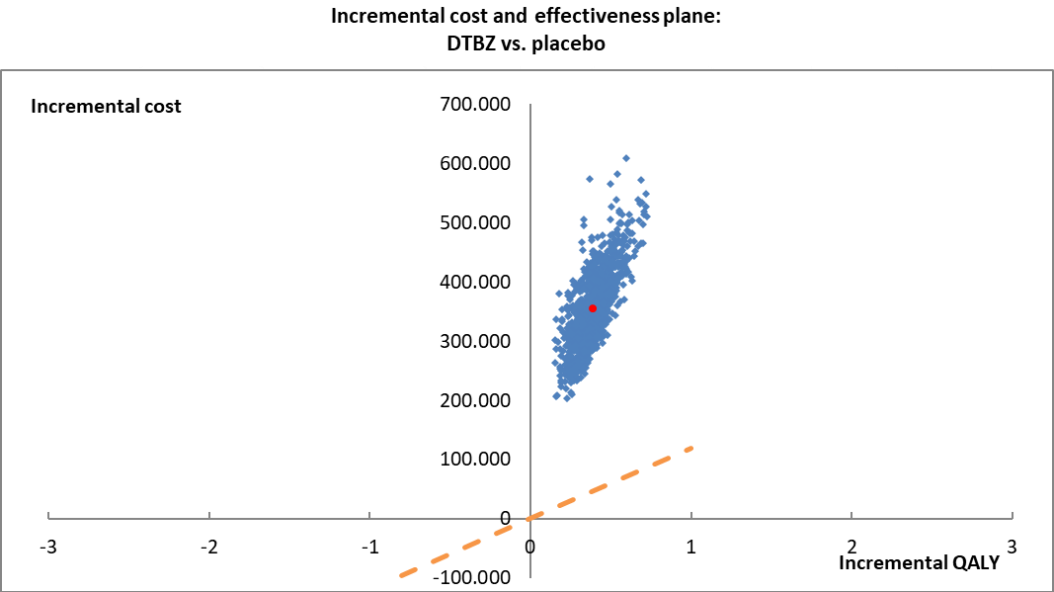
Os dados mais sensíveis da análise são relacionados aos dados de utilidade e aos dados relacionados a dose média diária de Austedo® (deutetrabenazina).

6.2.3 Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na

Figura 11.

Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.



Os resultados demonstram que 100% das iterações se encontram no Quadrante I, ou seja, maior custo com maior efetividade.

7. Impacto orçamentário

7.1 Introdução

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de Austedo® (deutetrabenazina), comparado a placebo, para o tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com coreia associada à DH, no SUS. As principais características da análise estão listadas na Tabela 29.

Tabela 29. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com coreia associada à DH
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Austedo® (deutetrabenazina)
Comparadores	Placebo
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: Elaboração própria. DH: Doença de Huntington.

7.2 Métodos

7.2.1 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o Austedo® (deutetrabenazina).

7.2.2 Comparador

Considerando que, atualmente, não há nenhuma tecnologia incorporada ao SUS para o tratamento da coreia associada à DH, o comparador utilizado na presente avaliação foi o placebo. Essa escolha reflete a ausência de alternativas terapêuticas disponíveis na rede pública para essa condição específica.

7.2.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

7.2.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (87)

7.2.5 Dados de custo

A presente Análise de Impacto Orçamentário incorpora os custos estimados na análise de custo-utilidade ao longo dos primeiros cinco anos do horizonte temporal. Para tanto, foram considerados todos os custos previamente detalhados na Seção 6.1.16, incluindo os custos diretos associados à tecnologia avaliada e ao manejo clínico da DH. Além disso, a modelagem contempla as transições de saúde entre os diferentes ciclos do modelo, refletindo a trajetória clínica dos pacientes ao longo do período analisado.

A Tabela 30 apresenta os custos considerados para cada ano da análise.

Tabela 30. Custos considerados na análise de impacto orçamentário.

Parâmetros	Austedo® (deutetrabenazina)	Placebo
Ano 1	R\$ 161.806,19	R\$ 293,07
Ano 2	R\$ 90.198,66	R\$ 375,90

Ano 3	R\$ 51.821,98	R\$ 369,81
Ano 4	R\$ 29.799,60	R\$ 363,38
Ano 5	R\$ 17.175,28	R\$ 356,58

7.2.6 População alvo

Para a estimativa da população elegível, adotou-se a abordagem epidemiológica. Inicialmente, considerou-se a prevalência da DH (3,92 / 100.000) para o primeiro ano do horizonte temporal da análise. Para os anos subsequentes, à população prevalente foram acrescidos os casos incidentes, de acordo com as taxas epidemiológicas disponíveis (0,47 / 100.000). (25)

A estimativa partiu do contingente de adultos na população brasileira, conforme dados do IBGE. (88) Sobre este número, aplicaram-se as taxas de prevalência e incidência da DH. Do total de indivíduos identificados, considerou-se que 90% apresentariam manifestações sintomáticas da doença. (89)Adicionalmente, entre os sintomáticos, estimou-se que 39,3% corresponderiam aos pacientes elegíveis para tratamento da coreia associada à DH. (17)

Para os anos subsequentes, o cálculo da população elegível incorporou a variação anual do crescimento populacional, conforme projeções demográficas do IBGE. (88)

A Tabela 31 demonstra o fluxo para determinação da população elegível.

Tabela 31. Cálculo para determinação da população elegível.

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Crescimento populacional	-	0,98%	0,91%	0,87%	0,83%
População brasileira ≥ 18 anos	163.082.693	164.686.167	166.186.751	167.635.470	169.034.164
Prevalência de DH	6.393	6.456	6.515	6.571	6.626
Incidência de DH	766	774	781	788	794

Pacientes sintomáticos – Prevalentes	5.754	5.810	5.863	5.914	5.964
Pacientes sintomáticos – Incidentes	690	697	703	709	715
Pacientes tratados – prevalentes	2.261	-	-	-	-
Pacientes tratados - incidentes	-	274	276	279	281
População elegível total	2.261	2.535	2.811	3.090	3.371

7.2.7 Market-share

No cenário de referência (atual), assumiu-se que 100% dos pacientes elegíveis recebem placebo, refletindo a ausência de alternativas terapêuticas incorporadas no SUS para o tratamento da coreia associada à DH.

Para o cenário projetado, com a incorporação de Austedo® (deutetrabenazina), considerou-se uma participação de mercado inicial de 20% no primeiro ano da análise, com incremento anual de 10 pontos percentuais. Assim, ao final do horizonte temporal de cinco anos, estimou-se uma penetração de mercado de 60% para a tecnologia avaliada.

7.3 Resultados

7.3.1 Cenário base

Os resultados da análise de impacto orçamentário estão apresentados na Tabela 32.

Tabela 32. Resultados da análise de impacto orçamentário (R\$).

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário Atual	662.921	930.512	1.020.393	1.108.722	1.195.348	4.917.897
Cenário Projetado	73.731.456	91.309.513	110.792.856	130.852.951	151.490.077	558.176.854
Incremental	73.068.535	90.379.001	109.772.462	129.744.229	150.294.729	553.258.957

7.3.2 Análise de cenários

Para a análise de sensibilidade de cenários, foram avaliadas variações na participação de mercado (*market-share*) projetada para Austedo® (deutetrabenazina). Foram, portanto, desenvolvidas duas análises adicionais, contemplando cenários com adoção moderada e agressiva da tecnologia:

- Cenário com adoção moderada: considerou-se que Austedo® (deutetrabenazina) iniciaria o primeiro ano da análise com 40% de participação de mercado, com acréscimos anuais de 10 pontos percentuais, alcançando 80% no quinto ano.
- Cenário com adoção agressiva: considerou-se uma participação inicial de 60% no primeiro ano, com incrementos anuais de 10 pontos percentuais, atingindo 100% ao final do horizonte temporal de cinco anos.

Os resultados correspondentes a ambos os cenários alternativos são apresentados a seguir.

Tabela 33. Resultados da análise de impacto orçamentário – adoção moderada (R\$).

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário Atual	662.921	930.512	1.020.393	1.108.722	1.195.348	4.917.897
Cenário Projetado	146.799.991	140.763.959	147.921.952	160.935.509	177.627.706	774.049.117
Incremental	146.137.070	139.833.446	146.901.558	159.826.788	176.432.358	769.131.220

Tabela 34. Resultados da análise de impacto orçamentário – adoção agressiva (R\$).

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário Atual	662.921	930.512	1.020.393	1.108.722	1.195.348	4.917.897
Cenário Projetado	219.868.526	190.218.404	185.051.047	191.018.067	203.765.336	989.921.380
Incremental	219.205.605	189.287.891	184.030.654	189.909.346	202.569.987	985.003.483

8. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Austedo® (deutetrabenazina) no tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH. Foram incluídos três artigos, que reportaram dados do ECR FIRST-HD, sua extensão e uma análise agrupada. (75–77)

No ECR FIRST-HD, os resultados significativos do desfecho primário de eficácia apontaram que deutetrabenazina melhorou o controle da coreia. Deutetrabenazina apresentou uma melhora no TMC de 21% (p -valor $<0,001$) em relação ao placebo, ou seja, os pacientes apresentaram importante melhora na gravidade da coreia. A diferença média entre os tratamentos no escore motor foi de -4,0 pontos (p -valor=0,002), apontado também resultados positivos no comprometimento motor dos pacientes. Resultados superiores foram observados na escala PGIC (diferença entre os tratamentos: 31,1; p -valor=0,002), CGIC (diferença entre os tratamentos: 28,9; p -valor=0,002) e SF-36 (diferença entre os tratamentos: 4,34; p -valor=0,03). (75)

O uso de deutetrabenazina levou ainda a resultados significativamente superiores para melhora na deglutição, o que pode explicar o aumento de peso nos pacientes desse grupo. A perda de peso é um sintoma importante da doença e pode piorar a função motora. (75)

Sabe-se que a QVRS é de grande relevância no contexto dessa doença, uma vez que a coreia é uma manifestação clínica da DH que impacta de forma negativa os pacientes, inviabilizando a execução de atividades mais complexas (como trabalho) até atividades menos complexas (como o autocuidado). (11,52) Ademais, pacientes com DH que desenvolvem coreia têm um maior impacto em termos de produtividade, com menor probabilidade de trabalhar em tempo integral e maior licença média prolongada, que em pacientes que não desenvolvem tal manifestação. Portanto, o tratamento dessa manifestação clínica se torna extremamente relevante. (53)

O resultado superior de deutetrabenazina no TMC frente ao placebo, associado às melhorias nos desfechos de QVRS, pode representar um impacto positivo de grande relevância para os pacientes com coreia associado à DH, principalmente considerando-se a história natural da doença, que aponta declínio progressivo tanto no escore motor, que pode chegar a piora de 3,0 pontos/ano, quanto no TMC, com piora da coreia 0,3 pontos/ano. (90)

Cabe reiterar que o instrumento UHDRS e suas subescalas são amplamente utilizados em desfechos de estudos clínicos por ser uma medida sensível para avaliar a progressão da DH e o

impacto dos sintomas da doença para os pacientes. As subescalas TMC e o escore motor total são de grande importância na avaliação dos pacientes com coreia associada à DH, uma vez que avaliam especificamente a gravidade da coreia e o comprometimento motor. Por esse motivo, a UHDRS representa uma importante ferramenta na avaliação de novas terapias para o manejo da DH. (64–67)

Em relação ao perfil de segurança, o uso da deutetrabenazina foi bem tolerado entre os pacientes, sendo os principais EAs entre os dados agrupados do estudo pivotal e da extensão: queda, sonolência, insônia e irritabilidade. (77) No geral, uma maior ocorrência de EAs foi observada durante a fase de titulação, reduzindo com o tempo de uso, demonstrando uma menor ocorrência durante a fase de manutenção. (75–77,91) Apenas um óbito ocorreu na coorte *rollover do estudo de extensão* mas não foi observada uma relação causal com o tratamento (motivo do óbito: parada cardíaca súbita). (76)

Além dos resultados positivos apresentados pela deutetrabenazina, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE para o estudo FIRST-HD foi considerada alta para os desfechos avaliados.

Destaca-se ainda que tetrabenazina, medicamento que também possui indicação para os pacientes com coreia associada à DH, não possui registro no Brasil. além disso A deutetrabenazina possui vantagens em relação a esse fármaco, como: meia-vida mais longa dos metabólitos ativos e melhor tolerabilidade, permitindo o uso de doses mais altas e consequente obtenção de melhor controle da coreia além de exigir menos doses diárias. (16,92–94) Ademais, a forma deuterada das moléculas pode apresentar vantagens, como: menor formação de metabólitos tóxicos, alteração da farmacocinética e maior estabilidade química. (95)

Nesse cenário e de posse dos achados da revisão sistemática da literatura, conclui-se que Austedo® (deutetrabenazina) se apresenta como uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH no contexto do SUS.

A presente avaliação econômica teve como objetivo estimar a RCUI do uso de Austedo® (deutetrabenazina) em comparação ao placebo no tratamento da coreia associada à Doença de Huntington, sob a perspectiva do SUS.

A análise demonstrou que o tratamento com Austedo® (deutetrabenazina) resulta em ganhos relevantes de qualidade de vida, refletidos no aumento de 0,37 QALYs por paciente tratado, além de 1,23 anos adicionais no estado clínico de “Coreia com melhora”, condição associada a menor gravidade dos sintomas motores e maior funcionalidade. A expectativa de vida total

entre os grupos permaneceu equivalente, dado que a intervenção não exerce impacto direto sobre a mortalidade da DH.

Apesar do custo incremental significativo (R\$ 782.687 por paciente), o benefício clínico proporcionado pelo medicamento em termos de melhora sintomática e qualidade de vida sugere um valor terapêutico relevante, sobretudo em um cenário de ausência de alternativas terapêuticas disponíveis no SUS para essa condição.

A RCUI foi estimada em R\$ 915.825 por QALY ganho, e a RCEI com base em anos de vida no estado “Coreia com melhora” foi de R\$ 277.697. Embora esses valores estejam acima dos limiares de custo-efetividade frequentemente considerados, devem ser interpretados com cautela à luz de três fatores cruciais:

1. Trata-se de uma doença rara, grave e progressiva, sem tratamento disponível na rede pública para manejo dos sintomas motores incapacitantes;
2. O ganho de qualidade de vida é significativo, mesmo diante de uma sobrevida semelhante entre os grupos;

Além disso, é importante ressaltar novamente que, para a presente avaliação, o desfecho de maior relevância clínica e em concordância com o mecanismo de ação do medicamento é o tempo adicional vivido no estado “Coreia com melhora”, e não exclusivamente os QALYs. Isso porque o objetivo terapêutico de Austedo® (deutetrabenazina) é a redução dos sintomas motores (coreia) associados à Doença de Huntington, e não sua cura ou impacto direto sobre a sobrevida global. Diante disso, a utilização de um desfecho intermediário, representado por anos de vida vividos em um estado clínico de menor gravidade sintomática, é metodologicamente adequada e encontra respaldo em análises anteriores da CONITEC.

Já foram considerados, em avaliações anteriores, desfechos específicos relacionados ao mecanismo de ação e ao objetivo terapêutico das tecnologias avaliadas, sobretudo em contextos nos quais o impacto sobre a sobrevida ou sobre os QALYs é limitado, mas o benefício clínico direto é evidente. Isso demonstra que a CONITEC já reconheceu a relevância de desfechos clínicos intermediários ou específicos para determinadas condições, especialmente em doenças raras, debilitantes ou com terapias de natureza predominantemente sintomática. Portanto, considerar o tempo adicional no estado “Coreia com melhora” como desfecho primário da avaliação de Austedo® (deutetrabenazina) é consistente com os parâmetros metodológicos previamente aceitos.

A análise de sensibilidade probabilística reforçou a robustez dos resultados, demonstrando que em 100% das iterações o cenário tratado apresenta maior efetividade, ainda que com custo incremental, posicionando os resultados inteiramente no Quadrante I (maior custo, maior efetividade).

Dessa forma, considerando a relevância clínica do desfecho, o ganho substancial em qualidade de vida para os pacientes, a ausência de alternativas terapêuticas no SUS e o contexto de doença rara, o uso de Austedo® (deutetrabenazina) representa uma estratégia terapêutica com valor incremental justificado para o tratamento da coreia associada à Doença de Huntington.

A análise de impacto orçamentário desenvolvida estimou o impacto financeiro potencial da incorporação de Austedo® (deutetrabenazina) para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH no SUS, em comparação com o cenário atual, no qual não há alternativas terapêuticas disponíveis.

Os resultados indicam que a introdução da tecnologia implicaria em um incremento acumulado de aproximadamente R\$ 553 milhões ao orçamento do SUS ao longo de cinco anos, considerando o cenário base de adoção progressiva (20% no primeiro ano, com aumento anual de 10 pontos percentuais até 60% no quinto ano).

Adicionalmente, análises de sensibilidade explorando diferentes níveis de adoção da tecnologia revelaram que o impacto incremental pode variar de R\$ 769 milhões no cenário de adoção moderada (40% no primeiro ano, chegando a 80% no quinto ano) a cerca de R\$ 985 milhões no cenário de adoção agressiva (60% no primeiro ano, atingindo 100% ao final do horizonte temporal).

Essas estimativas refletem exclusivamente os custos diretos com a aquisição da tecnologia e o manejo clínico da DH, conforme modelagem estática conduzida em planilha eletrônica, e não consideram possíveis efeitos indiretos ou econômicos associados à melhora clínica dos pacientes.

9. Referências bibliográficas

1. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 20;5(1):40.
2. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1(1):15052.
3. Nopoulos PC. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Mar 31;18(1):91–8.
4. Caron NS, Wright GE, Hayden MR. Huntington Disease. 2020.
5. Anderson KE. Huntington's disease. In 2011. p. 15–24.
6. Ferreira JJ, Rodrigues FB, Duarte GS, Mestre TA, Bachoud-Levi A, Bentivoglio AR, et al. An Evidence-Based Review on Treatments for Huntington's Disease. *Movement Disorders*. 2022 Jan 29;37(1):25–35.
7. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018 Jan 22;25(1):24–34.
8. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. In 2018. p. 1–28.
9. Haddad MS, Cummings JL. HUNTINGTON'S DISEASE. *Psychiatric Clinics of North America*. 1997 Dec;20(4):791–807.
10. Sherman CW, Iyer R, Abler V, Antonelli A, Carlozzi NE. Perceptions of the impact of chorea on health-related quality of life in Huntington disease (HD): A qualitative analysis of individuals across the HD spectrum, family members, and clinicians. *Neuropsychol Rehabil*. 2020 Jul 2;30(6):1150–68.
11. Thorley EM, Iyer RG, Wicks P, Curran C, Gandhi SK, Abler V, et al. Understanding How Chorea Affects Health-Related Quality of Life in Huntington Disease: An Online Survey of Patients and Caregivers in the United States. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research [Internet]*. 2018 Oct 11;11(5):547–59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40271-018-0312-x>
12. Heemskerk AW, Roos RAC. Aspiration pneumonia and death in Huntington's disease. *PLoS Curr*. 2012 Jan 30;4:RRN1293.

13. Ajitkumar A, De Jesus O. Huntington Disease. 2025.
14. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde; [cited 2024 Oct 16]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>
15. Bachoud-Lévi AC, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M, et al. International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol*. 2019 Jul 3;10.
16. Austedo® (deutetrabenazina): novo registro [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); 2021 [cited 2024 Oct 16]. Available from: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/austedo-r-deutetrabenazina-novo-registro#:~:text=AUSTEDO®%28deutetrabenazina%29 é indicado para o tratamento de,coreia associada à doença de Hunting](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/austedo-r-deutetrabenazina-novo-registro#:~:text=AUSTEDO®%28deutetrabenazina%29%20%C3%A9%20indicado%20para%20o%20tratamento%20de%20coreia%20associada%20%C3%A0%20doen%C3%A7a%20de%20Huntington%20disease&mode=name)
17. Coppen EM, Roos RAC. Current Pharmacological Approaches to Reduce Chorea in Huntington's Disease. *Drugs*. 2017 Jan 17;77(1):29–46.
18. Orth M, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett SB, Craufurd D, Ho AK, et al. Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr*. 2010 Sep 28;2:RRN1184.
19. Caetano R, Lopes LC, Santos GML, Osorio-de-Castro CGS. Autorização para uso off-label pode não ser benéfica para o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2023;39(6).
20. Jankovic J, Roos RAC. Chorea associated with Huntington's disease: To treat or not to treat? *Movement Disorders*. 2014 Sep 15;29(11):1414–8.
21. Hergert DC, Sanchez-Ramos J, Cimino CR. Awareness of Chorea in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2020 Feb 10;9(1):99–103.
22. Cariman MOR, Sesti LFC. Perfil dos portadores da Doença de Huntington no Brasil. *Research, Society and Development*. 2022 May 15;11(7):e6511729565.
23. Novak MJU, Tabrizi SJ. Huntington's disease. *BMJ*. 2010 Jun 30;340(jun30 4):c3109–c3109.
24. Huntington disease [Internet]. Orphanet; [cited 2024 Oct 10]. Available from: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/399?name=Huntington disease&mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/399?name=Huntington%20disease&mode=name)

25. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders*. 2022 Dec 26;37(12):2327–35.
26. Agostinho L de A, da Silva I dos S, Maia LA, Azevedo M de A, Faria TMR de O, Apolinario TA, et al. A Study of a Geographical Cluster of Huntington's Disease in a Brazilian Town of Zona da Mata, Minas Gerais State. *Eur Neurol*. 2015;74(1–2):62–8.
27. Castilhos RM de, Santos JA dos, Augustin MC, Pedroso JL, Barsottini O, Saba R, et al. Minimal prevalence of Huntington's disease in the South of Brazil and instability of the expanded CAG tract during intergenerational transmissions. *Genet Mol Biol*. 2019 Jun;42(2):329–36.
28. Alencar MA, Lopez AM, Figueiredo E, Porciúncula CG, Monlleó I. E05 Prevalence of Huntington's disease in Feira Grande, a small city in Northeastern Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep 16;81(Suppl 1):A22.3-A22.
29. Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). Cenário de doenças raras no Brasil [Internet]. Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS); 2024 [cited 2024 Oct 10]. Available from: <https://apps.raras.org.br:8502/>
30. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1(1):15005.
31. Illarioshkin SN, Igarashi S, Onodera O, Markova ED, Nikolskaya NN, Tanaka H, et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol*. 1994 Oct 8;36(4):630–5.
32. Lee JM, Ramos EM, Lee JH, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*. 2012 Mar 6;78(10):690–5.
33. Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022 Feb;22(1):32–41.
34. Killoran A, Biglan KM, Jankovic J, Eberly S, Kayson E, Oakes D, et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology*. 2013 May 28;80(22):2022–7.

35. Papoutsis M, Labuschagne I, Tabrizi SJ, Stout JC. The cognitive burden in Huntington's disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Movement Disorders*. 2014 Apr 15;29(5):673–83.
36. Frank S. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Sep;657.
37. Wiprich MT, Bonan CD. Purinergic Signaling in the Pathophysiology and Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurosci*. 2021 Jul 1;15.
38. Ross CA, Reilmann R, Cardoso F, McCusker EA, Testa CM, Stout JC, et al. Movement Disorder Society Task Force Viewpoint: Huntington's Disease Diagnostic Categories. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Sep 23;6(7):541–6.
39. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2014 Apr 11;10(4):204–16.
40. Carlozzi NE, Boileau NR, Perlmutter JS, Chou KL, Stout JC, Paulsen JS, et al. Agreement between clinician-rated versus patient-reported outcomes in Huntington disease. *J Neurol*. 2018 Jun 23;265(6):1443–53.
41. van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec;85(12):1411–8.
42. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, Stopford CL, Howard E, Snowden JS, et al. Longitudinal Evaluation of Neuropsychiatric Symptoms in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Jan;24(1):53–60.
43. Saft C, Burgunder JM, Dose M, Jung HH, Katzenschlager R, Priller J, et al. Differential diagnosis of chorea (guidelines of the German Neurological Society). *Neurol Res Pract*. 2023 Nov 23;5(1):63.
44. Tong H, Yang T, Xu S, Li X, Liu L, Zhou G, et al. Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 29;25(7):3845.

45. van Lonkhuizen PJC, Frank W, Heemskerk AW, van Duijn E, de Bot ST, Mühlbäck A, et al. Quality of life, health-related quality of life, and associated factors in Huntington's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2023 May 30;270(5):2416–37.
46. Rodriguez Santana I, Frank S, Fisher A, Fuller R, Hamilton J, Hubberstey H, et al. POSB348 Differences in the Health-Related Quality of Life of Huntington's Disease Patients By Disease Stage in the US and EU5 from the Huntington's Disease Burden of Illness Study (HDBOI). *Value in Health*. 2022 Jan;25(1):S228.
47. da Silva van der Laan A, Borges V, Saba RA, Ferraz HB. Economic Burden of Huntington's Disease: Analysis from a Brazilian Tertiary Care Perspective. *J Huntingtons Dis*. 2024 Sep 10;13(3):349–56.
48. Jones C, Busse M, Quinn L, Dawes H, Drew C, Kelson M, et al. The societal cost of Huntington's disease: are we underestimating the burden? *Eur J Neurol*. 2016 Oct 27;23(10):1588–90.
49. Divino V, DeKoven M, Warner JH, Giuliano J, Anderson KE, Langbehn D, et al. The direct medical costs of Huntington's disease by stage. A retrospective commercial and Medicaid claims data analysis. *J Med Econ*. 2013 Aug 5;16(8):1043–50.
50. Barer Y, Ribalov R, Yaari A, Maor R, Arow Q, Logan J, et al. Healthcare utilization, costs, and epidemiology of Huntington's disease in Israel. *Clin Park Relat Disord*. 2023;9:100208.
51. Patel AM, Chang E, Paydar C, Reddy SR. Healthcare utilization and direct medical costs of Huntington's disease among Medicaid beneficiaries in the United States. *J Med Econ*. 2023 Dec 31;26(1):811–20.
52. Furr-Stimming EE, Claassen DO, Farrar M, Jethwani D, Sen GP, Carmack T, et al. Chorea Characteristics and Medication Use in Patients with Huntington Disease: Current Data from Enroll-HD (1530). *Neurology*. 2021 Apr 13;96(15_supplement).
53. Claassen DO, DeCourcy J, Mellor J, Johnston C, Iyer RG. Impact of Chorea on Self-care Activity, Employment, and Health-care Resource Use in Patients with Huntington's Disease. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021 Jun 21;8(1).
54. Grimbergen YAM, Knol MJ, Bloem BR, Kremer BPH, Roos RAC, Munneke M. Falls and gait disturbances in Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2008 May 15;23(7):970–6.

55. Busse ME, Wiles CM, Rosser AE. Mobility and falls in people with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jan 1;80(1):88–90.
56. Claassen DO, Donga P, Rajagopalan S, De Boer LM, Carroll B, Gandhi S. Epidemiology and economic burden of falls and fractures in patients with Huntington's disease. *Movement Disorders* [Internet]. 2016;31:S367. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612037418&from=export>
57. Mühlbäck A, van Walsem M, Nance M, Arnesen A, Page K, Fisher A, et al. What we don't need to prove but need to do in multidisciplinary treatment and care in Huntington's disease: a position paper. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jan 30;18(1):19.
58. Nobre PF da S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Cien Saude Colet*. 2013 Mar;18(3):847–54.
59. AUSTEDO® deutetrabenazina [Bula]. São Paulo: Teva Farmacêutica Ltda.; 2023.
60. Consultas - Detalhe do Produto: AUSTEDO [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); [cited 2024 Oct 11]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1421172?nomeProduto=austedo>
61. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - Austedo [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA); [cited 2024 Oct 13]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=216354>
62. Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Jan 21;12.
63. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBAC). Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting - 5.06 DEUTETRABENAZINE, Tablet 6 mg, Tablet 9 mg, Tablet 12 mg, Austedo®, Teva Pharma Australia Pty Ltd [Internet]. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBAC); 2021. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/deutetrabenazine-tablet-6-mg-tablet-9-mg-tablet-12-mg>
64. Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders*. 1996 Mar 4;11(2):136–42.

65. Winder JY, Achterberg WP, Marinus J, Gardiner SL, Roos RAC. Assessment Scales for Patients with Advanced Huntington's Disease: Comparison of the UHDRS and UHDRS-FAP. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Sep 24;5(5):527–33.
66. Stimming EF, Claassen D, Kayson E, Goldstein J, Zhang H, Klepitskaya O, et al. A minimal clinically important difference for UHDRS® Total Maximal Chorea score as a measure of chorea severity in Huntington disease. 2023 International Congress. 2023;
67. Drew CJG, Busse M. Current Challenges in Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Int Rev Neurobiol*. 2022;
68. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
69. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
70. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
71. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2013. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
72. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
73. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
74. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

75. Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, et al. Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease. JAMA. 2016 Jul 5;316(1):40.
76. Frank S, Testa C, Edmondson MC, Goldstein J, Kayson E, Leavitt BR, et al. The Safety of Deutetrabenazine for Chorea in Huntington Disease: An Open-Label Extension Study. CNS Drugs. 2022 Nov 15;36(11):1207–16.
77. Frank S, Anderson KE, Fernandez HH, Hauser RA, Claassen DO, Stamler D, et al. Safety of Deutetrabenazine for the Treatment of Tardive Dyskinesia and Chorea Associated with Huntington Disease. Neurol Ther. 2024 Jun 1;13(3):655–75.
78. European Medicines Agency. GLOSSARY [Internet]. Good Clinical Practice (ICH/GCP); 2018 [cited 2024 Oct 30]. Available from: <https://ichgcp.net/1-glossary>
79. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health. 2022 Jan;25(1):10–31.
80. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
81. Wu Y, King M, Miller K, Claussen S SR. Real-World Deutetrabenazine Dosing Patterns in Patients with Huntington’s Disease or Tardive Dyskinesia. In: International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders [Internet]. Copenhagen, Denmark: International Parkinson and Movement Disorder Society; 2023. Available from: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/real-world-deutetrabenazine-dosing-patterns-in-patients-with-huntingtons-disease-or-tardive-dyskinesia/>
82. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Neurology [Internet]. 2012 Aug 7;79(6):597–603. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e318263c443>
83. Ayyagari R, Wilhelm A, Alexander J, Chaijale N, García-Horton V, Devine F, et al. Real-World Deutetrabenazine Dosing Patterns in Patients With Huntington’s Disease or Tardive Dyskinesia.

84. Claassen DO, Ayyagari R, Goldschmidt D, Zhou M, Leo S, Ribalov R. Defining Utility Values for Chorea Health States in Patients with Huntington's Disease. *Adv Ther* [Internet]. 2022 Apr 23;39(4):1784–93. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-022-02046-z>
85. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
86. Hille ET, Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Vandenbroucke JP, Roos RA, Rosendaal FR. Two centuries of mortality in ten large families with Huntington disease: a rising impact of gene carriership. *Epidemiology* [Internet]. 1999 Nov;10(6):706–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10535784>
87. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 76.
88. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população. IBGE; 2024.
89. Burgunder JM, Guttman M, Perlman S, Goodman N, van Kammen DP, Goodman L. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr*. 2011 Aug 30;3:RRN1260.
90. Dorsey ER. Natural History of Huntington Disease. *JAMA Neurol*. 2013 Oct 14;
91. Rodrigues FB, Duarte GS, Costa J, Ferreira JJ, Wild EJ. Tetrabenazine Versus Deutetrabenazine for Huntington's Disease: Twins or Distant Cousins? *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Jul 29;4(4):582–5.
92. Dean M, Sung V. Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Feb;Volume 12:313–9.
93. Claassen DO, Carroll B, De Boer LM, Wu E, Ayyagari R, Gandhi S, et al. Indirect tolerability comparison of Deutetrabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease. *J Clin Mov Disord*. 2017 Dec 1;4(1):3.

94. Frank S, Stamler D, Kayson E, Claassen DO, Colcher A, Davis C, et al. Safety of Converting From Tetrabenazine to Deutetrabenazine for the Treatment of Chorea. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):977.
95. Russak EM, Bednarczyk EM. Impact of Deuterium Substitution on the Pharmacokinetics of Pharmaceuticals. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019 Feb 23;53(2):211–6.
96. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
97. Claassen DO, Carroll B, De Boer LM, Wu E, Ayyagari R, Gandhi S, et al. Indirect tolerability comparison of Deutetrabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease. *J Clin Mov Disord*. 2017 Dec 1;4(1):3.
98. Claassen DO, Boer L De, Iyer R, Ayyagari R, Mu F, Gandhi S, et al. I40 Number needed to harm (NNH) analysis of deutetrabenazine (DTB) and tetrabenazine (TBZ) from two pivotal trials: First-HD and Tetra-HD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Sep;87(Suppl 1):A73.1-A73.
99. Claassen DO, Oakes D, Stamler D, Sung V, Testa CM, Frank S. Maintenance of balance function in patients with HD treated with deutetrabenazine, as measured by Berg balance test (BBT) in First-HD. *Movement Disorders*. 2016 Jun 19;31(S2).
100. Frank SA, Claassen DO, Janicki S, Oakes D, Stamler D, Sung V, et al. Evaluating swallowing function in patients with Huntington disease enrolled in the first-HD study [abstract]. *Mov Disord*. 2016;31 (suppl.
101. Testa CM, Claassen DO, Oakes D, Stamler D, Sung V, Frank S. Evaluation of quality of life (QOL), patient- and clinician-reported outcomes with deutetrabenazine treatment of chorea in Huntington disease in first-HD [abstract]. *Mov Disord*. 2016;31 (suppl.
102. Frank S, Stamler D, Kayson E, Claassen DO, Colcher A, Davis C, et al. Safety of Converting From Tetrabenazine to Deutetrabenazine for the Treatment of Chorea. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):977.
103. Cox D, Levi M, Rabinovich-Guilatt L, Truong D, Stamler D. Cardiovascular Safety Assessment of Deutetrabenazine in Healthy Volunteers and Implications for Patients With Huntington Disease or Tardive Dyskinesia (P4.080). *Neurology*. 2018 Apr 10;90(15_supplement).

104. Singh B, Sharma A, Mangat G, Pandey S, Siddiqui MK, Sharma S. PND2 A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Vesicular Monoamine Transporter Type 2 Inhibitors for Treatment of Huntington Chorea. *Value Health Reg Issues*. 2020 Sep;22:S74.
105. Gordon M, Stamler D, Savola J, Gross N, Barkay H, Chen M, et al. Long-term Deutetrabenazine Safety on Motor, Psychiatric, and Cognitive Measures in Individuals With Chorea Associated With Huntington Disease [abstract]. *Mov Disord*. 2022;37 (suppl.
106. Gordon M, Testa C, Whaley J, Gross N, Chen M, Alexander J. Long-Term Efficacy and Safety of Deutetrabenazine (DTBZ) in Patients with Chorea Associated with Huntington's Disease (HD). *Mov Disord Clin Pract*. 2022 May 26;9(S1).
107. Mehanna R, Furr Stimming E, Haubenberger D, Klepitskaya O, Aggarwal S, Kumar S, et al. Indirect treatment comparison of valbenazine with deutetrabenazine for improvement in total maximal chorea score in Huntington disease [abstract]. *Mov Disord*. 2023;38 (suppl.
108. Rede Nacional de Doenças Raras. Atlas Brasileiro Online de Doenças Raras. 2024 [cited 2024 Jun 10]. RARAS - Rede Nacional de Doenças Raras. Available from: <https://raras.org.br/#doencas>
109. Endarti D, Kristina SA, Noorizzati R, Nugraha AE, Maharani F, Putri KA, et al. COMPARISON OF EQ-5D-3L AND EQ-5D-5L FOR HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE MEASUREMENT IN INDONESIAN POPULATION WITH SEVERAL CONDITIONS. *International Research Journal Of Pharmacy*. 2019 Sep 6;10(8):25–31.
110. Carlozzi NE, Schilling SG, Lai JS, Paulsen JS, Hahn EA, Perlmutter JS, et al. HDQLIFE: development and assessment of health-related quality of life in Huntington disease (HD). *Quality of Life Research*. 2016 Oct 13;25(10):2441–55.
111. Carlozzi NE, Downing NR, Schilling SG, Lai JS, Goodnight SM, Miner JA, et al. The development of a new computer adaptive test to evaluate chorea in Huntington disease: HDQLIFE Chorea. *Quality of Life Research*. 2016 Oct 3;25(10):2429–39.
112. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, *Revista Brasileira De Reumatologia*. 1999. p. 143–50.
113. Miranda N, Tiu TK. Berg Balance Testing. *StatPearls*. 2024.

114. Qutubuddin AA, Pegg PO, Cifu DX, Brown R, McNamee S, Carne W. Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease: A key to rehabilitation evaluation. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Apr;86(4):789–92.

P R O N
H E A T H

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –

Austedo®



2021.10.18_Reg_med_
novo_DOU.pdf

PROTON
HERA

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

ANEXO 2. PREÇO - Austedo®

DEUTETRABENAZINA														
537522010010001	AUSTEDO (TEVA FARMACÊUTICA LTDA.)	6 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60	15270,94	17353,35	18398,72	18510,23	18623,09	18853,01	18970,11	19088,68	19208,74	19330,31	19578,12	19704,45
			20485,42	23278,90	24681,23	24830,81	24982,21	25290,64	25447,73	25606,78	25767,84	25930,92	26263,35	26432,82
537522010010101	AUSTEDO (TEVA FARMACÊUTICA LTDA.)	9 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60	22906,42	26030,03	27598,09	27765,35	27934,65	28279,53	28455,18	28633,03	28813,12	28995,47	29367,20	29556,68
			30728,15	34918,36	37021,86	37246,23	37473,34	37935,98	38171,61	38410,19	38651,77	38896,39	39395,05	39649,23
537522010010201	AUSTEDO (TEVA FARMACÊUTICA LTDA.)	12 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60	30541,89	34706,70	36797,45	37020,47	37246,20	37706,04	37940,24	38177,36	38417,48	38660,63	39156,26	39408,90
			40970,86	46557,80	49362,47	49661,64	49964,45	50581,31	50895,48	51213,57	51535,68	51861,86	52526,73	52865,64



ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

PROTON

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (70), que, conforme apresentado na Figura 12, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O ECR FIRST-HD apresentou baixo risco de viés para todos os desfechos de eficácia e segurança, em todos os domínios avaliados. (75)

Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
First-HD	Deutetrabenazina	Placebo	TMC	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
First-HD	Deutetrabenazina	Placebo	Escore motor total	1	+	+	+	+	+	+	Some concerns
First-HD	Deutetrabenazina	Placebo	PGIC	1	+	+	+	+	+	+	High risk
First-HD	Deutetrabenazina	Placebo	CGIC	1	+	+	+	+	+	+	
First-HD	Deutetrabenazina	Placebo	SF-36	1	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
First-HD	Deutetrabenazina	Placebo	Segurança	1	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Developmente Group, 2019. (70) CGIC: *Clinical Global Impression of Change; Patient Global Impression of Change*; SF-36: *36-Item Short Form*; TMC: *Total Maximal Chorea Score*.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Claassen <i>et al.</i> (1)	2016	(97)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
2. Claassen <i>et al.</i> (2)	2016	(98)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
3. Claassen <i>et al.</i> (3)	2016	(99)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
4. Frank <i>et al.</i>	2016	(100)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
5. Testa <i>et al.</i>	2016	(101)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
6. Frank <i>et al.</i>	2017	(102)	Sem comparador
7. Cox <i>et al.</i>	2018	(103)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
8. Singh <i>et al.</i>	2020	(104)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
9. Gordon <i>et al.</i> (1)	2022	(105)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
10. Gordon <i>et al.</i> (2)	2022	(106)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
11. Mehanna <i>et al.</i>	2023	(107)	Resultados não publicados em artigo na íntegra
12. Rodrigues <i>et al.</i>	2017	(91)	Comparador sem registro no Brasil

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
TMC							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Escore motor total							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
PGIC							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
CGIC							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
SF-36							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. CGIC: *Clinical Global Impression of Change*; *Patient Global Impression of Change*; SF-36: *36-Item Short Form*; TMC: *Total Maximal Chorea Score*. ¹ Amplo intervalo de confiança.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE



Conflito de
interesse_completo.p

ORIGINAL
HEATER

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Teva Farmacêutica.