



Brasília, DF | Fevereiro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Deutetrabenazina no Tratamento de adultos com coreia associada à Doença de Huntington e discinesia tardia

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Alex da Silva Itaborahy

Marcelo Goulart Correia

Marisa da Silva Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Anna Julia Medeiros Lopes Garcia

Laura Mendes Ribeiro

Luiza Nogueira Losco

Revisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Denis Satoshi Komoda

Annemeri Livinalli

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Farinasso

Luciana Costa Xavier

Supervisão - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

TABELA 1 - COMPÊNDIO ECONÔMICO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO FIRST-HD NA LINHA DE BASE.	20
TABELA 3. ANÁLISE DAS MUDANÇAS POR GRUPO DE TRATAMENTO NO ESTUDO FIRST-HD.	23
TABELA 4. CARACTERÍSTICAS DE LINHA DE BASE DOS PACIENTES DO ESTUDO ABERTO DE EXTENSÃO.	25
TABELA 5. VARIAÇÕES NAS PONTUAÇÕES TOTAIS DE COREIA E MOTOR NO ESTUDO ABERTO DE EXTENSÃO.....	26
TABELA 6. EVENTOS ADVERSOS DO ESTUDO ABERTO DE EXTENSÃO.....	28
TABELA 7. EVENTOS ADVERSOS COMUNS ($\geq 4\%$) NO ESTUDO ABERTO DE EXTENSÃO.	28
TABELA 8. PARÂMETROS DO MODELO.	36
TABELA 9. CUSTOS UNITÁRIOS DA DEUTETRABENAZINA.	37
TABELA 10. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE.	37
TABELA 11. VALORES DE UTILIDADE AJUSTADOS POR TRATAMENTO E RESPOSTA CLÍNICA UTILIZADOS NO MODELO.....	40
TABELA 12. CUSTOS CONSIDERADOS NA ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	42
TABELA 13. CÁLCULO PARA DETERMINAÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL.	43
TABELA 14. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (R\$) - CENÁRIO BASE.	44
TABELA 15. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (R\$) - CENÁRIO MODERADO.....	44
TABELA 16. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (R\$) - CENÁRIO AGRESSIVO.....	44
TABELA 17. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO FEITA PELOS PARECERISTAS (R\$) - CENÁRIO BASE.....	45
TABELA 18. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO FEITA PELOS PARECERISTAS (R\$) - CENÁRIO MODERADO.	45
TABELA 19. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO FEITA PELOS PARECERISTAS (R\$) - CENÁRIO AGRESSIVO.....	45
TABELA 20. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE.	59

QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
QUADRO 2. REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON.....	15
QUADRO 3. PREÇO ESTIMADO DA TECNOLOGIA PARA INCORPORAÇÃO.....	16
QUADRO 4 - QUADRO COMPARATIVO DAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA DO DEMANDANTE E PARECERISTAS	17
QUADRO 5. ACRÔNIMO PICOT PARA PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADO PELOS PARECERISTAS.....	18
QUADRO 6 – AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE (DEUTETRABENAZINA VERSUS PLACEBO).	32
QUADRO 7 - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MODELO ECONÔMICO DO DEMANDANTE	35
QUADRO 8. CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ELABORADA PELO DEMANDANTE.	42
QUADRO 9. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM COREIA ASSOCIADA À DOENÇA DE HUNTINGTON.	47
QUADRO 10. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA REALIZADA PELO DEMANDANTE.	61
QUADRO 11. ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS PARECERISTAS.....	62

FIGURAS

FIGURA 1. ESCORE MÁXIMO DE COREIA A CADA SEMANA NO ESTUDO FIRST-HD.	21
FIGURA 2. MUDANÇA NO ESCORE TMC NO ESTUDO ABERTO DE EXTENSÃO.....	27
FIGURA 3 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.	30
FIGURA 4. ESTRUTURA DO MODELO APRESENTADO PELO DEMANDANTE.	35
FIGURA 5 - GRÁFICO DE TORNADO.	38
FIGURA 6 - GRÁFICO DE DISPERSÃO DO MODELO ECONÔMICO DA DEUTETRABENAZINA.	38
FIGURA 7. PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA DEMANDANTE.	55
FIGURA 8. ESTRATÉGICA DE BUSCA DO DEMANDANTE.	56
FIGURA 9. SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADA PELO DEMANDANTE.	58
FIGURA 10. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS REALIZADA PELO DEMANDANTE.	60
FIGURA 11 - FLUXOGRAMA PRISMA	63

SUMÁRIO

MARCO LEGAL	3
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	4
1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
6. DEMANDA	17
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	35
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	45
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	47
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	50
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICE 1 - EVIDÊNCIA CLÍNICA ENVIADA PELO DEMANDANTE	55
APÊNDICE 2- ESTRATÉGIA DE BUSCA ELABORADA PELOS PARECERISTAS	62
APÊNDICE 3- FLUXOGRAMA PRISMA ELABORADO PELOS PARECERISTAS	63

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório apresenta a análise das evidências científicas referentes à eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário da deutetrabenazina, um inibidor do transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2) que atua no sistema nervoso central modulando neurotransmissores envolvidos na coordenação motora, para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington. A elaboração deste relatório é resultado da parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Instituto Nacional de Cardiologia, e teve como objetivo avaliar a incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Deutetrabenazina

Indicação: Pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington.

Demandante: Teva Farmacêutica Ltda.

Introdução: A Doença de Huntington é um distúrbio neurodegenerativo hereditário em que a coreia (movimentos involuntários, rápidos e irregulares) é um sinal motor clássico e frequente. A coreia interfere em atividades de vida diária, comunicação, alimentação e participação social, reduzindo a qualidade de vida.. Não há no SUS, até o momento, terapia modificadora comprovada para a Doença de Huntington. O manejo da coreia é sintomático, com foco em reduzir movimentos. Diretrizes internacionais recomendam inibidores do VMAT2 e, conforme o perfil clínico, antipsicóticos. No contexto brasileiro, a deutetrabenazina é o único inibidor de VMAT2 registrado na Anvisa para a coreia associada à Doença de Huntington em adultos e, posteriormente, também para discinesia tardia. Não há PCDT específico para a Doença de Huntington no Ministério da Saúde.

Pergunta: A deutetrabenazina é eficaz e segura para tratar pacientes adultos com coreia associada à doença de Huntington e discinesia tardia quando comparado ao placebo?

Evidências clínicas: A avaliação da eficácia e segurança da deutetrabenazina foi baseada em evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados. Um único ensaio clínico randomizado comparou a deutetrabenazina ao placebo em pacientes adultos com coreia associada à doença de Huntington (53,7 ± 12 anos). Nesse estudo, a deutetrabenazina demonstrou uma redução no escore de coreia (Δ TMC: -4,4; IC 95% -5,3 a -3,6), quando comparado ao placebo (Δ TMC = -1,9, IC 95% -2,8 a -1,1), com diferença de redução entre os tratamentos foi de -2,5 (IC 95%: -3,7 a -1,3, $p < 0,001$). Esta mudança na TMC é marginal em relação à mínima diferença clinicamente importante relatada em outro estudo. O percentual de pacientes que relatou melhora (PGIC) no grupo deutetrabenazina foi de 51% contra 20% no grupo placebo (diferença média: 31,1%; IC 95%: 12,4% a 49,8%; $p = 0,002$). A percepção global de mudança clínica foi de 42% e 13% para os grupos deutetrabenazina e placebo, respectivamente (diferença média: 28,9%; IC 95%: 11,4% a 46,4%; $p = 0,002$).

Avaliação econômica: O modelo econômico apresentado pelo demandante apresenta algumas limitações e seus resultados não podem ser validados pelos pareceristas. Ainda assim, a deutetrabenazina não seria custo-efetiva, apresentando uma RCEI de R\$ 277.697,00 por ano de vida ganho e uma RCUI de R\$ 915.825,00 por QALY.

Análise de impacto orçamentário: No cenário base, conforme estimado pelo demandante, com um *market share* crescente de 20% a 60% em cinco anos, entre 452 e 2.023 pacientes recebem a deutetrabenazina, a um custo incremental anual estimado aproximado de R\$ 150 milhões no 5º ano (R\$ 558 milhões em 5 anos).

Experiências internacionais: Deutetrabenazina foi avaliada, mas não foi recomendada pela agência PBS da Austrália. Não foram localizadas avaliações nas agências NICE, HAS, SMC, CDA, INFARMED, PHARMAC e IECS.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à doença de Huntington. Um inibidor do transportador de amina vesicular sináptica (valbenazina) e um inibidor do transportador de amina vesicular sináptica, antagonista do receptor adrenérgico alfa 1 e beta 1 e inibidor do transportador de amina do grânulo cromafino (bevantolol). As tecnologias estão em fase 3 e fase 2b de pesquisa clínica, respectivamente.

Considerações finais: A análise das evidências sobre a deutetrabenazina demonstra redução da coreia no curto prazo, para o desfecho motor, mas seus efeitos percebidos em escalas globais e qualidade de vida são menos consistentes. Assim, embora apresente eficácia inicial e tolerabilidade aceitável, persistem incertezas relevantes sobre sustentabilidade dos efeitos, impacto clínico mais amplo e segurança de longo prazo, que devem ser consideradas com cautela em decisões de saúde. A análise de custo-efetividade indica uma estimativa não custo-efetiva. O impacto orçamentário estimado para a população proposta é considerado elevado comparado a referenciais internacionais.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 85/2025 esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e recebeu nove inscrições. No relato, o participante mencionou que possui a condição de saúde e tem experiência com a tecnologia em avaliação. O representante contou que há aproximadamente três anos teve o diagnóstico de doença de Huntington confirmado e em seguida já conseguiu acesso ao tratamento com a deutetrabenazina. Apontou que antes do início do tratamento não conseguia caminhar direito, era taxado como desastrado e sofria preconceito ao ter os movimentos involuntários em locais públicos. Logo após o início do tratamento, houve significativa melhora nos movimentos coreicos, fazendo com que conseguisse caminhar normalmente, realizar suas atividades diárias e laborais, além de ter autonomia para morar sozinho.

Discussão: Durante a discussão questionou-se o ponto de corte utilizado para as escalas clínicas. A especialista expressou sua experiência e que os números das escalas não refletem por completo os ganhos com qualidade de vida e autonomia dos pacientes mesmo que não haja mudança na história natural da doença. A especialista também ressaltou que outros aspectos da doença como a estigmatização do paciente e a qualidade de vida do cuidador também não são contemplados pelos escores. Questionou-se também se é possível identificar subgrupos que poderiam ser mais beneficiados, ao que se respondeu que um os movimentos coreicos desestabilizantes e que afetem a autonomia poderiam ser os mais beneficiados. Durante a deliberação justificou-se a recomendação inicial de não incorporação por parte da SCTIE a incerteza do ganho nas escalas de eficácia. Acompanharam o embasamento e o voto da SCTIE os representantes pela SAES, CONASS, ANVISA, CONASEMS, SEIDIGI, SVSA, ANS, SE acompanharam o voto desfavorável sem manifestações adicionais. Votaram favoravelmente os representantes da AMB e NATS, com a posição de que os benefícios clínicos podem nem sempre ser captados pela literatura acadêmica. CNS e CFM acompanharam o voto favorável sem manifestações adicionais.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de fevereiro de 2026, deliberaram por maioria simples pela recomendação preliminar desfavorável para a incorporação da deutetrabenazina para o tratamento da coreia associada à Doença de Huntington em pacientes adultos. Para essa recomendação preliminar reconheceu-se que a deutetrabenazina parece ter eficácia estatisticamente significativa na redução da coreia associada à Doença de Huntington. Os membros do Comitê consideraram que a magnitude do benefício clínico é modesta, com incerteza quanto à sua tradução em ganhos funcionais relevantes e qualidade de vida. Foi considerado também o elevado custo incremental, o impacto orçamentário substancial e as limitações metodológicas da modelagem econômica.

4. INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa hereditária, caracterizada por movimentos involuntários (coreia), declínio cognitivo progressivo e alterações psiquiátricas e comportamentais. É causada por uma mutação no gene HTT (no cromossomo 4), que leva à expansão anormal de repetições do trinucleotídeo CAG, resultando na produção de uma proteína huntingtina anormal e tóxica para os neurônios, especialmente no estriado e córtex cerebral (1,2).

A doença tem padrão de herança autossômico dominante, o que significa que cada filho de um portador tem 50% de chance de herdar o gene mutado (3).

O grau de comprometimento da DH é avaliado pela Escala Unificada de Avaliação da Doença de Huntington (UHDRS) apresentando quatro domínios: função motora, função cognitiva, anormalidades comportamentais e capacidade funcional (4).

O escore motor total (Total Motor Score – TMS) é avaliado através da pontuação de uma série de itens específicos para avaliar a função motora, incluindo bradicinesia, rigidez e disartria. Cada um desses itens é avaliado usando uma escala ordinal de 5 pontos (de 0 a 4), onde pontuações mais altas indicam maior incapacidade. A pontuação motora total é a soma das pontuações de todos os itens individuais, resultando em uma pontuação total que pode variar de 0 a 124 (4).

O escore máximo de coreia (Total Maximal Chorea – TMC) é um componente do domínio motor da escala UHDRS. A TMC é avaliada através de uma pontuação de gravidade em sete partes do corpo. O escore varia de 0 (ausência de coreia) até 4 (coreia marcada/prolongada). O escore total da TMC é a soma das pontuações de todas as sete áreas. A pontuação total possível varia de 0 a 28 pontos. Escores mais altos indicam maior gravidade da coreia (4).

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Clinicamente, o quadro inclui coreia e distonia, incoordenação motora, declínio cognitivo progressivo e alterações psiquiátricas como irritabilidade, depressão e ideação suicida, esta última ocorrendo com frequência até dez vezes maior que na população geral (1). A idade média de início dos sintomas ocorre entre 30 e 50 anos, embora existam formas de início precoce (juvenil) e tardio. A progressão é lenta, com evolução clínica de 15 a 20 anos até o óbito (5), geralmente em decorrência de complicações de quedas, disfagia ou aspiração (1).

Uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2022 (6), estimou a prevalência global da DH entre 2011 e 2022 foi em 4,88 casos por 100.000 habitantes (IC 95%, 3,38-7,06) e a incidência global foi de 0,48 casos por 100.000 pessoas-ano (IC 95%, 0,33-0,63) (6). Recentemente, a prevalência da DH na América Latina foi estimada em 0,64 casos por 100.000 habitantes (7). No Brasil, não há estatísticas oficiais

consolidadas sobre a prevalência da DH. Estimativas citadas pela Associação Brasil Huntington apontam que entre 13 mil e 19 mil pessoas podem ter o gene da doença (8). Apesar desta lacuna, a literatura apresenta estimativas pontuais. A prevalência mínima da DH foi estimada em 1,85 por 100.000 habitantes no Rio Grande do Sul (9). Por outro lado, um único município da Zona da Mata de Minas Gerais, Ervália, apresentou uma prevalência mínima estimada em 72 por 100.000 habitantes (10). Por fim, um estudo epidemiológico utilizando os dados do Data-SUS com 2.180.403 pacientes hospitalizados por COVID-19 no Brasil, entre 29 de dezembro de 2019 e 6 de abril de 2023, demonstrou uma prevalência de 2,8 por 100.000 habitantes com DH dentre os internados com COVID-19 com DH (11).

4.2. Diagnóstico e manifestações clínicas

O diagnóstico da doença de Huntington baseia-se na associação entre manifestações clínicas típicas e história familiar compatível, podendo ser confirmado por teste genético molecular que identifica a expansão anômala do trinucleotídeo CAG no gene HTT, localizado no braço curto do cromossomo 4. Os sintomas surgem de forma insidiosa, precedidos por um período pré-diagnóstico em que se observam mudanças sutis de personalidade, declínio das funções executivas e dificuldades motoras leves, frequentemente percebidas por familiares antes do próprio paciente. À medida que a doença progride, surgem coreia evidente, incoordenação motora, movimentos oculares sacádicos lentos e impersistência motora (incapacidade de manter contração muscular constante). O comprometimento cognitivo caracteriza-se por déficit nas funções executivas (planejamento, organização e monitoramento), lentificação psicomotora e declínio da fala, enquanto a compreensão tende a permanecer relativamente preservada. Distúrbios psiquiátricos, como depressão, irritabilidade, desinibição e comportamentos impulsivos, são comuns e podem preceder ou acompanhar os sintomas motores (1,12).

O diagnóstico clínico é considerado direto em indivíduos que exibem o conjunto típico de sintomas motores (coreia, incoordenação, movimentos oculares lentos e impersistência motora), cognitivos e comportamentais, associados a histórico familiar positivo. A confirmação laboratorial é feita por teste genético que demonstra a expansão da repetição CAG no gene HTT, sendo o achado de ≥ 41 repetições totalmente penetrante para a doença. Entretanto, o diagnóstico pode ser mais complexo em casos sem histórico familiar conhecido (cerca de 8% dos casos), nos quais a análise molecular é fundamental para excluir outras condições fenotipicamente semelhantes (1).

O diagnóstico diferencial deve considerar tanto outras doenças hereditárias como causas adquiridas de coreia. Entre as formas genéticas, destacam-se: atrofia dentatorrubropalidoluisiana (DRPLA), Huntington's disease-like 2 (HDL2), outras síndromes Huntington-like e neuroacantocitose (esta última distinguível pela presença de arreflexia, elevação da creatina quinase e acantócitos no sangue periférico).

Entre as causas não hereditárias, a DH deve ser diferenciada de discinesia tardia, coreia gravídica, coreia associada ao hipertireoidismo, hemicoreia vascular, coreia pós-infecciosa (como a de Sydenham) e coreia associada a anticorpos antifosfolípidos, que possuem curso temporal distinto, ausência de padrão familiar e não apresentam o conjunto característico de impersistência motora, movimentos oculares lentos e declínio cognitivo. Em pacientes jovens, a doença pode ser confundida com degeneração hepatolenticular (doença de Wilson) ou panencefalite esclerosante subaguda (1).

Embora a coreia seja uma característica diagnóstica clássica, ela não se correlaciona com a gravidade funcional, podendo reduzir-se nas fases avançadas, quando predominam rigidez e distonia. A progressão gradual leva à perda de coordenação, quedas frequentes, disfagia, perda ponderal e dependência completa de cuidados, sendo o curso médio da doença de cerca de duas décadas após o início clínico (1).

4.3. Fases da doença

A evolução clínica da doença de Huntington ocorre de forma gradual e previsível, podendo ser compreendida em quatro fases principais que refletem a progressão neurodegenerativa e o impacto funcional crescente sobre o indivíduo (1).

Na fase pré-sintomática, o portador do gene alterado é clinicamente saudável e não apresenta anormalidades neurológicas detectáveis, embora já exista disfunção neuronal subjacente. Essa fase é seguida pela fase pré-diagnóstica, caracterizada por alterações sutis de personalidade, cognição e controle motor, que frequentemente passam despercebidas pelo paciente, mas são notadas por familiares. Manifestações como irritabilidade, desinibição, esquecimentos e dificuldade em realizar tarefas simultâneas são comuns e precedem o aparecimento dos sinais motores clássicos (1).

Com a progressão do processo degenerativo, instala-se a fase diagnóstica, na qual surgem as manifestações clínicas definidoras: coreia evidente, incoordenação motora, lentidão dos movimentos oculares sacádicos e impersistência motora, permitindo o estabelecimento do diagnóstico clínico e genético da doença. Nessa etapa, também se intensificam as alterações cognitivas e comportamentais, com comprometimento das funções executivas e do comportamento afetivo (1).

Por fim, na fase avançada, os sintomas motores evoluem de movimentos coreicos para rigidez e distonia, associadas a grave deterioração cognitiva e funcional, culminando em dependência total de cuidados (1).

4.4. Tratamento

O tratamento da DH é essencialmente sintomático. Apesar dos avanços no entendimento genético e fisiopatológico, não existe terapia curativa ou modificadora comprovada. A abordagem terapêutica visa

aliviar os sintomas motores, psiquiátricos e comportamentais, além de oferecer suporte psicossocial ao paciente e à família (1).

O tratamento da coreia é indicado se a coreia for proeminente e interferir na função, pois pode resultar em lesões, quedas, dificuldade na fala e deglutição, redução na qualidade do sono e contribuir para dor e perda de peso (13). Os inibidores do transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2) (14) e os antipsicóticos (15) são as principais terapias sintomáticas utilizadas para tratar a coreia incapacitante em pacientes com DH. Os inibidores de VMAT2 apresentam um alerta importante sobre o risco de depressão e ideação e comportamento suicida em pacientes com doença de Huntington. Portanto, evita-se essa classe de medicamentos em pacientes com DH que têm histórico de depressão ou ideação suicida.

Para a maioria dos pacientes não deprimidos sem sintomas que justifiquem o uso de antipsicóticos (por exemplo, agitação ou psicose), utiliza-se um inibidor do transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2), em vez de um antipsicótico, no tratamento de pacientes com coreia e DH (14).

Os inibidores de VMAT2 são agentes depletos de dopamina que atuam inibindo o VMAT2 pré-sináptico e, assim, inibindo a liberação de dopamina na sinapse. Acredita-se que a redução da sinalização dopaminérgica seja responsável pelo efeito anticoreico (14,16). Três inibidores de VMAT2 estão disponíveis no mercado internacional, a tetrabenazina, a deutetrabenazina e a valbenazina. No Brasil, apenas a deutetrabenazina possui registro na Anvisa. A deutetrabenazina é a forma deuterada da tetrabenazina. As vantagens potenciais da deutetrabenazina incluem metabolismo atenuado e meia-vida plasmática prolongada, permitindo doses menos frequentes e menores, além de um perfil risco-benefício mais favorável em comparação com a tetrabenazina (17).

A discinesia tardia (DT) é um distúrbio grave do movimento induzido por medicamentos, caracterizado por movimentos hiperkinéticos anormais e involuntários; esses movimentos normalmente envolvem a língua, a parte inferior da face e a mandíbula, mas também podem afetar as extremidades e/ou os músculos da faringe, do diafragma e do tronco (18). Diferente da coreia associada à DH, a DT é causada pela exposição prolongada a antagonistas dos receptores de dopamina, principalmente medicamentos antipsicóticos, e, portanto, é comum entre pacientes tratados com estes medicamentos para esquizofrenia, transtorno bipolar e transtorno depressivo maior (18). Como os antipsicóticos são frequentemente usados fora das indicações aprovadas na prática clínica, pacientes com outras condições também podem desenvolver discinesia tardia (18).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A deutetrabenazina é um inibidor da VMAT2, que atua inibindo o VMAT2 pré-sináptico e, assim, inibindo a liberação de dopamina na sinapse. A deutetrabenazina é a forma deuterada da tetrabenazina, o que promove uma ação mais prolongada. O mecanismo de ação não está claramente estabelecido. Acredita-se estar relacionado ao seu efeito como um depletor de monoaminas, inibindo a captação destas pelas vesículas sinápticas e posterior liberação na fenda sináptica (19).

No Quadro 1 são apresentados os dados da descrição técnica da deutetrabenazina.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

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 - Registro: 155730058
Fabricante	ANESTA LLC
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de adultos com coreia associada à Doença de Huntington e discinesia tardia.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com coreia associada à Doença de Huntington.
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 aumento de dose ≥ 24 mg ou após aumentar a dose do outro medicamento.
Patentes	Depositante: AUSPEX PHARMACEUTICALS LLC (US) Número do pedido: PI 0913457-3 C8 Data do Depósito: 18/09/2009 Data da Publicação Nacional: 09/06/2020 Vigente até 18/09/2029 Número do pedido: BR 11 2015 005894 9 B1 Data do Depósito: 18/09/2013 Data da Publicação Nacional: 04/07/2017 Vigente até 18/09/2033 Número do pedido: BR 11 2016 012747 1 B1 Data do Depósito: 24/11/2014 Data da Publicação Nacional: 08/08/2017 Vigente até 24/11/2034 Número do pedido: BR 11 2022 025185 8 B1 Data do Depósito: 10/06/2021 Data da Publicação Nacional: 27/12/2022 Vigente até 10/06/2041

Fonte: Bula (19) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) (20).

Contraindicações:

Deutetrabenazina é contraindicado para pacientes:

- Com doença de Huntington que apresentem ideação suicida ou depressão não-tratada ou inadequadamente tratada.
- Com disfunção hepática.
- Em uso de reserpina. No mínimo, 20 dias devem se passar após interrupção de reserpina antes de iniciar o tratamento com deutetrabenazina.
- Em uso de inibidores da monoamina oxidase (iMAOs). Deutetrabenazina não deve ser usada em combinação com um iMAO ou dentro de 14 dias da descontinuação da terapia com um iMAO.
- Em uso de inibidores de VMAT2, como tetrabenazina ou valbenazina.

Reações adversas

As reações adversas relatadas em bula (19) estão apresentadas no Quadro 2:

Quadro 2. Reações adversas em pacientes com Doença de Huntington.

Frequência	Reação adversa
Muito comum (> 1/10)	Sonolência
Comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$)	Depressão
	Ideação suicida
	Acatisia, agitação e inquietação
	Diarreia
	Boca seca
	Fadiga
	Infecção do trato urinário
	Insônia
	Ansiedade
	Constipação
	Contusão

Fonte: bula do fabricante (19).

5.1. Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preço foi realizada em outubro de 2025 e não identificou compra pública da deutetrabenazina no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), do Ministério da Saúde (21). Os preços propostos pela empresa para a sua incorporação no SUS estão apresentados no Quadro 3, assim como os valores do medicamento publicados em novembro de 2025 pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED) (22).

Quadro 3. Preço estimado da tecnologia para incorporação.

Medicamento	Apresentação	PMVG 0% ¹	PMVG 18% ²	Preço proposto para incorporação
Austedo® (deutetrabenazina)	Embalagem com 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 6 mg	R\$ 11.983,11	R\$ 14.613,54	R\$ 8.768,12
Austedo® (deutetrabenazina)	Embalagem com 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 9 mg	R\$ 17.974,67	R\$ 21.920,32	R\$ 13.152,19
Austedo® (deutetrabenazina)	Embalagem com 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 12 mg	R\$ 23.966,22	R\$ 29.227,09	R\$ 17.536,25

Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo. ¹Alíquota do ICMS: 0%. ²Alíquota do ICMS: 18%. Consulta realizada em 07 de novembro de 2025 no documento publicado em novembro de 2025 (22).

Aspectos regulatórios:

No Brasil, a deutetrabenazina está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desde 18 de outubro de 2021, indicada para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à DH e discinesia tardia (23).

6. DEMANDA

Em agosto de 2025, foi Solicitado ao Comitê de Medicamentos da Conitec, pela **Teva Farmacêutica** Ltda., a avaliação da deutetrabenazina, para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington e discinesia tardia, visando avaliar sua incorporação no SUS.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário da deutetrabenazina para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington.

7.1. Evidência clínica enviada pelo demandante

A empresa demandante apresentou em seu relatório a pergunta de pesquisa e informações relacionadas a sua busca e seleção. Uma análise comparativa entre a pesquisa e a seleção das evidências realizadas pelo demandante e pelos pareceristas é apresentada no Quadro 4 e detalhado no Apêndice 1.

Quadro 4 - Quadro comparativo das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas

Descrição	Demandante	Comentário dos Pareceristas
Pergunta de pesquisa: População	Pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington.	Não incluiu Discinesia Tardia
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Deutetrabenazina.	Adequado.
Pergunta de pesquisa: Comparador	Sem restrição de comparador.	Adequado
Pergunta de pesquisa: Desfecho	Desfechos de eficácia: variações nas escalas TMC (um item da UHDRS), escore motor total (itens da UHDRS), PGIC e CGIC. Desfechos de segurança: QVRS (SF-36)	Parcialmente adequado. Desfecho de segurança – A estruturação da pergunta pico (tabela 4 do documento do demandante) não contempla os eventos adversos na avaliação de segurança, apesar de descritos nos achados da literatura.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados de fase III.	Adequado.
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	Busca em quatro bases de dados com estratégia de busca específica para cada base.	Adequado
Estudos incluídos	Foram incluídos um ensaio clínico randomizado e dois estudos de seguimento do ensaio clínico (totalizando três publicações).	Parcialmente adequado. O demandante incluiu i) o estudo pivotal; ii) um estudo de extensão de braço único, com duas coortes (<i>Rollover</i> e <i>Switch</i>), onde os pacientes da coorte <i>Rollover</i> realizaram “washout” de 1 semana do tratamento anterior e foram titulados novamente com deutetrabenazina. Pacientes da coorte <i>Switch</i> foram convertidos da tetrabenazina para deutetrabenazina; iii) uma análise integrada de segurança com os dados do estudo pivotal e do estudo de extensão. Os pareceristas incluíram um ensaio clínico randomizado pivotal. Adicionalmente, o estudo de extensão foi incluído como referência adicional de segurança em um período prolongado.

Legenda: 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.

7.2. Evidência clínica dos pareceristas

7.2.1. Pergunta de pesquisa

Não foram localizados estudos referentes a Discinesia Tardia.

A seguinte pergunta de pesquisa foi realizada pelos pareceristas para a busca e a seleção de evidências: deutetrabenazina é eficaz e segura para tratar pacientes adultos com coreia associada à doença de Huntington?

A pergunta foi apresentada com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) no Quadro 5.

Quadro 5. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelos pareceristas.

População	Pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington
Intervenção	Deutetrabenazina
Comparador	Tratamento padrão
Desfechos	Eficácia – variações nas escalas TMC (um item da UHDRS), escore motor total (itens da UHDRS), PGIC e CGIC. Segurança – eventos adversos, fatalidades (relacionado ou não ao tratamento oferecido), desfechos relatados pelos pacientes e qualidade de vida.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados de fase III.

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados Medline, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS- Lilacs) e Cochrane Library em outubro de 2025, estando a estratégia de busca disponível no Apêndice 2.

Um total de 561 referencias foram obtidas com a busca e, com auxílio do software Rayyan, foi realizada a exclusão das duplicatas.

A seleção foi realizada de forma pareada e independente, inicialmente por título e resumo e, posteriormente, por leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no Quadro 4. Ao final do processo de seleção, dois estudos foram incluídos, sendo um ensaio clínico randomizado e um estudo de extensão do mesmo ensaio. O fluxograma PRISMA está apresentado no Apêndice 3.

7.2.2. Descrição dos estudos selecionados

7.2.2.1. Frank *et al.*, 2016 (17)

O FIRST-HD (17) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido pela *Huntington Study Group* para avaliar a eficácia e a segurança da deutetrabenazina (SD-809, formulação de liberação estendida) no controle da coreia associada à DH. Foram incluídos 90 pacientes ambulatoriais adultos com DH manifesta e escore de coreia total (TMC) ≥ 8 . Os participantes foram randomizados (1:1) para

deutetrabenazina (n = 45) ou placebo (n = 45) em 34 centros dos EUA e Canadá. O tratamento foi titulado até a dose ótima ao longo de oito semanas, seguido de quatro semanas de manutenção e uma de *washout*. A intervenção consistiu em deutetrabenazina administrada duas vezes ao dia (dose máxima de 48 mg/dia; 36 mg/dia em inibidores potentes de CYP2D6), comparada a placebo idêntico.

Foram avaliados os desfechos de eficácia:

- Primário: mudança no TMC entre a média do *baseline* (triagem e dia 0) e a média das semanas 9 e 12.
- Secundários hierárquicos: proporção de sucesso terapêutico segundo o *Patient Global Impression of Change* (PGIC) e o *Clinical Global Impression of Change* (CGIC); mudança no componente de função física do *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36); e mudança no *Berg Balance Test*. Desfechos adicionais incluíram o escore motor total da UHDRS e a variação percentual do escore de coreia.

Os desfechos de segurança abrangeram a incidência de eventos adversos (EAs), eventos adversos graves (EAG), exames laboratoriais, sinais vitais, ECG, variações em escalas padronizadas (HADS, ESS, UPDRS, SDQ, BARS, MoCA, C-SSRS) e alterações cognitivas e funcionais.

A população estudada tinha média de idade de $53,7 \pm 12$ anos, com 44% de mulheres. Todos eram brancos nos EUA/Canadá. A capacidade funcional média (UHDRS TFC) era $9,5 \pm 2,1$, indicando estágios I-III da doença. O acompanhamento durou 12 semanas de tratamento ativo mais uma semana de *washout*; 87 de 90 (96,7%) completaram o estudo, com três descontinuando (dois por eventos adversos e um por decisão médica por falta de eficácia). As características basais dos dois grupos estão apresentadas na Tabela 2.

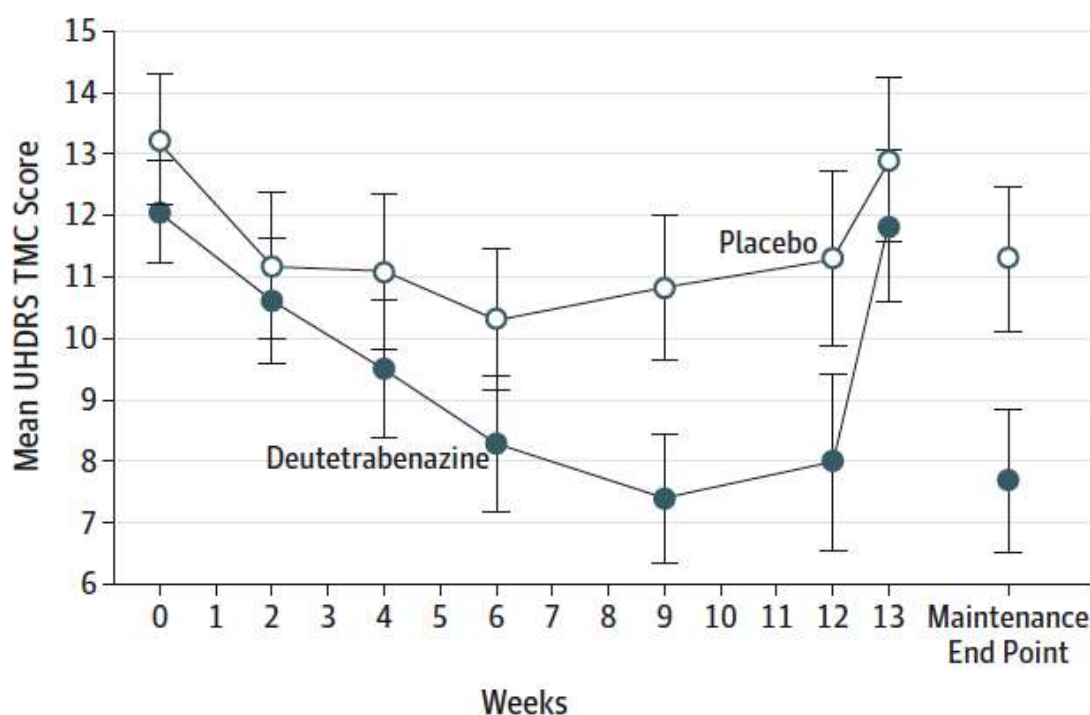
Tabela 1. Características dos participantes do estudo FIRST-HD na linha de base.

Característica	Deutetrabenazina (n = 45)	Placebo (n = 45)	Total (n = 90)
Demografia dos pacientes			
Idade, média (DP), anos	55,4 (10,3)	52,1 (13,4)	53,7 (12,0)
Sexo, n (%)			
Homens	22 (49)	28 (62)	50 (56)
Mulheres	23 (51)	17 (38)	40 (44)
Branços, n (%)	45 (100)	38 (84)	83 (92)
Escolaridade, média (DP), anos	14,8 (2,3)	14,4 (3,0)	14,6 (2,7)
Características clínicas dos pacientes			
Comprimento da repetição CAG (n)	43,4 (2,7)	44,3 (4,4)	43,9 (3,7)
IMC	25,4 (4,3)	26,0 (4,6)	25,7 (4,4)
UHDRS total, média (DP)			
Capacidade funcional	9,8 (2,3)	9,2 (2,0)	9,5 (2,1)
Coreia máxima	12,1 (2,7)	13,2 (3,5)	12,7 (3,2)
Escore motor	34,1 (13,2)	38,8 (15,2)	36,4 (14,3)
SF-36 – Funcionamento físico, média (DP)	47,5 (10,8)	43,2 (10,2)	45,4 (10,7)
Teste de Equilíbrio de Berg, média (DP)	51,3 (4,5)	48,4 (6,9)	49,9 (6,0)
Escala de Akatisia de Barnes, mediana (intervalo)			
Escore total	1 (0–6)	0 (0–7)	0 (0–7)
Avaliação clínica global	0 (0–4)	0 (0–4)	0 (0–4)
Escore total ESS, mediana (intervalo)	4 (0–14)	5 (0–16)	5 (0–16)
Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, mediana (intervalo)			
Subescala de ansiedade	2 (0–13)	4 (0–9)	3,5 (0–13)
Subescala de depressão	1 (0–14)	3 (0–8)	2 (0–14)
Escore da Avaliação Cognitiva de Montreal, média (intervalo)	23,7 (3,8)	22,8 (4,0)	23,2 (3,9)
Questionário de Distúrbios da Deglutição, mediana (intervalo)	2,5 (0,5–10,5)	4,5 (0,5–11,5)	3,5 (0,5–11,5)
UPDRS – fala, mediana (intervalo)	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)

Legenda: IMC = índice de massa corporal. CAG = citosina-adenina-guanina (sequência de aminoácidos). ESS = *Epworth Sleepiness Scale* (Escala de Sonolência de Epworth). SF-36 = *36-Item Short Form*. UHDRS = *Unified Huntington Disease Rating Scale*. UPDRS = *Unified Parkinson Disease Rating Scale*. Adaptado de Frank et al., 2016 (17).

Nos resultados de eficácia primária, observou-se uma redução significativa da coreia entre os participantes tratados com deutetrabenazina em comparação ao placebo (Figura 1). A mudança média no TMC, entre o período basal e a média das semanas 9 e 12, foi de -4,4 (IC 95% -5,3 a -3,6) pontos no grupo deutetrabenazina versus -1,9 (IC 95% -2,8 a -1,1) pontos no grupo placebo, resultando em uma diferença média ajustada entre os grupos de de -2,5 pontos (IC95% -3,7 a -1,3; $p < 0,001$).

A redução no escore de coreia foi progressiva ao longo das semanas de titulação, estabilizando durante o período de manutenção, e retornou aos níveis basais após o *washout*, confirmando o efeito farmacológico reversível da intervenção.



Patients									
Deutetrabenazine	45	45	44	44	45	45	44	45	
Placebo	45	45	45	44	42	43	43	45	

Figura 1. Escore Máximo de Coreia a cada semana no estudo FIRST-HD.
Fonte: Extraído de Frank *et al.*, 2016 (17).

Nos desfechos secundários de eficácia, a deutetrabenazina também apresentou resultados superiores ao placebo (Tabela 3). Na avaliação do *Patient Global Impression of Change* (PGIC), 51% dos participantes no grupo deutetrabenazina foram classificados como “muito melhor” ou “muito, muito melhor”, comparado a 20% no grupo placebo ($p = 0,002$). Resultado semelhante foi observado na avaliação do investigador (*Clinical Global Impression of Change* – CGIC), em que 42% dos pacientes tratados com deutetrabenazina foram considerados “muito melhor” ou “muito, muito melhor”, em contraste com 13% no grupo placebo ($p = 0,002$). O estudo identificou uma melhora significativa no componente físico do SF-36, com uma diferença média ajustada de 4,3 pontos (IC95% 0,4 a 8,3; $p = 0,03$) a favor da deutetrabenazina, refletindo melhora percebida na função física e bem-estar.

No conjunto de segurança (Tabela 3), os autores relatam que as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre deutetrabenazina e placebo, incluindo sintomas psiquiátricos como depressão, ansiedade e acatisia. Não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos em variações de exames laboratoriais, sinais vitais ou eletrocardiograma; também não se observaram diferenças nas mudanças, do basal ao fim da manutenção, nas escalas *Barnes Akathisia Rating Scale*, *Epworth Sleepiness Scale*, *UPDRS* (fala), *Montreal Cognitive Assessment* e *HADS* (depressão e ansiedade). Houve melhora no *Swallowing Disturbance Questionnaire* no grupo deutetrabenazina em relação ao placebo -1,5 (IC 95% -2,7

a -0,3). Além disso, durante o período de tratamento, observou-se aumento de índice de massa corporal no grupo ativo 0,6 (IC 95% 0,3 a 0,9) em comparação ao placebo -0,1 (95%CI -0,4 a 0,2), com uma diferença média de 0,7 (IC 95% 0,3 a 1,2; $p = 0,002$). Em relação aos eventos adversos mais frequentes ($\geq 4\%$), sonolência, boca seca, diarreia, irritabilidade, insônia, fadiga, queda, tontura e “depressão ou depressão agitada” dentre outros, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Eventos adversos, em geral, foram descritos como leves a moderados e levaram à redução de dose em três pacientes por grupo. Quanto a eventos adversos graves, ocorreu um caso em cada braço: no grupo deutetrabenazina, colecistite e depressão agitada; no grupo placebo, exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Todos se resolveram e, em ambos os casos, a medicação do estudo foi suspensa. A descontinuação por evento adverso ocorreu em um participante do grupo intervenção e em um do grupo placebo. Houve ainda uma descontinuação adicional no placebo por decisão médica por falta de eficácia.

Tabela 2. Análise das mudanças por grupo de tratamento no estudo FIRST-HD.

Medidas primárias e secundárias	Direção de efeito favorável	Deutetrabenazina (n = 45) – Basal (média, DP)	Deutetrabenazina – Manutenção (média, DP)	Mudança a partir do basal Média (IC95%)	Placebo (n = 45) – Basal (média, DP)	Placebo – Manutenção (média, DP)	Mudança a partir do basal Média (IC95%)	Diferença entre grupos, média (IC95%)	Valor de p
TMC, média (DP)	–	12,1 (2,7)	7,7 (3,9)	–4,4 (–5,3 a –3,6)	13,2 (3,5)	11,3 (4,1)	–1,9 (–2,8 a –1,1)	–2,5 (–3,7 a –1,3)	<0,001
Sucesso do tratamento na semana 12, n (%)									
PGIC	+		23 (51)			9 (20)		31,1 (12,4 a 49,8)	0,002
CGIC	+		19 (42)			6 (13)		28,9 (11,4 a 46,4)	0,002
SF-36, média (DP)	+	47,5 (10,8)	47,4 (10,3)	0,7 (–2,0 a 3,4)	43,2 (10,3)	39,9 (12,0)	–3,6 (–6,4 a –0,8)	4,3 (0,4 a 8,3)	0,03
Teste de Equilíbrio de Berg, média (DP)	+	51,3 (4,5)	53,0 (3,1)	2,2 (1,3 a 3,1)	48,4 (7,0)	50,3 (5,8)	1,3 (0,4 a 2,2)	1,0 (–0,3 a 2,3)	0,14
Medidas de segurança – escores médios (DP)									
Escala de Acatísia de Barnes – Escore total	–	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 global	–	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
Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão									
Subescala de 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
Subescala de 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
Avaliação Cognitiva de Montreal – 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
Questionário de Distúrbio da Deglutição	–	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 – fala	–	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

Legenda: CGIC: Impressão Global Clínica de Mudança. ESS: Escala de Sonolência de Epworth. PGIC: Impressão Global do Paciente de Mudança. SF-36: Questionário de Saúde com 36 Itens. TMC: Escore Total Máximo de Coreia. UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Adaptado de Frank *et al.*, 2016 (17).

Os autores do estudo FIRST-HD reconhecem limitações metodológicas relevantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados de eficácia e segurança. Primeiramente, trata-se de um ensaio de curta duração, com apenas 12 semanas de tratamento ativo e uma semana de *washout*. Assim, não é possível determinar a manutenção dos efeitos benéficos observados nem o perfil de segurança a longo prazo da deutetrabenazina. Em segundo lugar, o tamanho amostral foi relativamente pequeno, 90 participantes, o que limita o poder estatístico para detectar eventos adversos raros e reduz a precisão de estimativas em análises secundárias. O estudo também não avaliou diretamente sintomas não motores ou cognitivos como desfechos principais e, portanto, não permite concluir sobre o impacto global da deutetrabenazina em aspectos mais amplos da doença de Huntington. Por fim, o ensaio incluiu apenas pacientes em estágios iniciais a moderados da doença e foi realizado exclusivamente em centros dos Estados Unidos e Canadá, o que pode limitar a generalização dos resultados a outras populações e contextos clínicos.

Embora o estudo tenha demonstrado eficácia e boa tolerabilidade no curto prazo, os próprios autores ressaltam que a segurança prolongada e o impacto sustentado do tratamento requerem investigação adicional.

7.2.2.2. Frank et al., 2022 (estudo aberto de extensão) (24)

Este é um estudo aberto, não controlado, de braço único, conduzido como extensão do ensaio FIRST-HD (17) envolvendo deutetrabenazina para o tratamento da coreia associada à DH. Seu objetivo foi avaliar a segurança e a tolerabilidade em longo prazo da deutetrabenazina, bem como observar a manutenção da eficácia ao longo do período estendido de acompanhamento.

A intervenção consistiu na administração de deutetrabenazina, com doses ajustadas semanalmente conforme resposta clínica e tolerabilidade, até um máximo de 72 mg/dia (duas doses diárias de 36 mg). Não houve grupo comparador, uma vez que se trata de um estudo *open-label extension*. O estudo incluiu dois grupos de participantes:

Rollover: indivíduos que completaram o ensaio clínico duplo-cego FIRST-HD.

Switch: indivíduos previamente estáveis com tetrabenazina e convertidos diretamente para deutetrabenazina segundo algoritmo pré-especificado.

Os desfechos de eficácia avaliados foram mudanças no escore TMC e no TMS. Essas avaliações foram feitas desde o baseline até a semana 8 (período de titulação e estabilização da dose) e, posteriormente, da semana 8 até a semana 145 ou até a última visita em uso de deutetrabenazina, o que ocorresse primeiro. Como o estudo é aberto, esses desfechos foram exploratórios e descritos sem comparador.

Os desfechos de segurança incluíram monitorização de eventos adversos, eventos adversos graves, exames laboratoriais, sinais vitais, avaliações neurológicas, eletrocardiograma, além de escalas específicas como UHDRS-parkinsonismo, *Barnes Akathisia Rating Scale*, *Columbia Suicide Severity Rating Scale*, *Hospital Anxiety and Depression Scale*, *Epworth Sleepiness Scale*, *Montreal Cognitive Assessment* e *Swallowing Disturbance Questionnaire*. Adicionalmente, foram calculadas taxas de incidência ajustadas pela exposição.

Foram incluídos 119 participantes (82 no grupo Rollover e 37 no grupo Switch). Os pacientes apresentavam características compatíveis com DH em fase sintomática, com escores TMC basais médios de 12,0 (Rollover) e 12,5 (Switch), e TMS médios de 34,7 e 37,8, respectivamente. O acompanhamento médio foi de 116 semanas no grupo Rollover e 124 semanas no grupo Switch. As características dos participantes estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 3. Características de linha de base dos pacientes do estudo aberto de extensão.

Características basais	Coorte Rollover (n = 82)	Coorte Switch (n = 37)
Demografia dos pacientes		
Idade, anos	53,7 (12,3)	52,4 (11,5)
Sexo feminino, n (%)	37 (45)	15 (41)
Raça branca, n (%)	76 (93)	36 (97)
Escolaridade, anos	14,4 (2,6)	14,5 (2,5)
Características clínicas		
Peso corporal no <i>screening</i> , kg	74,3 (15,0)	71,4 (16,5)
IMC no <i>screening</i> , kg/m ²	25,8 (4,6)	23,9 (4,7)
UHDRS TFC	9,6 (2,2)	8,3 (2,1)
UHDRS TMC	12,0 (4,1)	12,5 (5,3)
UHDRS TMS	34,7 (16,1)	37,8 (18,6)
BARS: pontuação sumária	1,1 (1,7)	0,8 (1,3)
BARS: avaliação clínica global	0,5 (0,8)	0,4 (0,7)
ESS: pontuação total	4,4 (3,7)	6,0 (4,1)
HADS: subescala de ansiedade	2,7 (3,0)	4,3 (3,4)
HADS: subescala de depressão	2,0 (2,5)	3,4 (2,5)
MoCA: pontuação total	23,9 (4,4)	21,9 (3,9)
SDQ: distúrbio de deglutição	3,5 (3,1)	4,7 (3,1)
UPDRS fala	0,9 (0,8)	1,1 (0,7)
UHDRS parkinsonismo	10,5 (5,9)	12,1 (6,9)
Stroop cor	46,8 (15,9)	40,7 (12,9)
Stroop palavra	58,4 (20,8)	50,4 (16,2)
Stroop interferência	28,9 (15,1)	21,7 (8,2)
Teste de símbolos e dígitos	24,4 (8,9)	22,7 (17,4)
Fluência verbal	25,1 (11,0)	21,5 (10,8)

Legenda: BARS: Escala de Acatisia de Barnes, IMC: índice de massa corporal, ESS: Escala de Sonolência de Epworth, HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, MoCA: Avaliação Cognitiva de Montreal, SDQ: Questionário de Distúrbios da Deglutição, TFC: capacidade funcional total, TMC: coreia máxima total, TMS: escore motor total, UHDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Huntington, UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson.

Fonte: Extraído de Frank *et al.*, 2022 (24).

Quanto à permanência no estudo, 100 pacientes (84%) completaram ao menos 1 ano de tratamento, e 81 pacientes (68%) completaram todo o período de extensão. Houve 26 desistências no grupo Rollover e

12 no grupo Switch, com motivos variados, incluindo eventos adversos, uso de medicação não permitida e decisão do paciente.

Os principais indicadores de eficácia as alterações nos escores TMC e TMS desde o baseline até a semana 8, período escolhido por representar o momento de dose estável após a fase inicial de titulação. No grupo Rollover, a deutetrabenazina reduziu o TMC em média -4,4 pontos, enquanto no grupo Switch a redução média foi de -2,1 pontos. Em termos de função motora global, o TMS apresentou redução média de -7,1 pontos no grupo Rollover e -2,4 pontos no grupo Switch no mesmo intervalo (Tabela 5).

Tabela 4. Variações nas pontuações totais de coreia e motor no estudo aberto de extensão.

Variável	Alteração no escore UHDRS TMC	Alteração no escore UHDRS TMS
Alteração do baseline até a semana 8		
Coorte Rollover	-4,4 (3,1)	-7,1 (7,3)
Coorte Switch	-2,1 (3,3)	-2,4 (8,7)
Alteração da semana 8 até a semana 145		
Todos os participantes	-0,5 (5,2)	8,2 (11,9)

Legenda: TMC: coreia máxima total, TMS: escore motor total, UHDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Huntington.

Fonte: Extraído de Frank *et al.*, 2022 (24).

Após a semana 8, as análises combinaram os dois coortes para descrever o comportamento dos escores ao longo do seguimento prolongado (Tabela 5). Entre a semana 8 e a semana 145 (ou até o fim do tratamento), observou-se estabilidade dos escores de TMC, com variação média de -0,5 pontos, sugerindo manutenção da redução da coreia ao longo da exposição contínua à deutetrabenazina. Por outro lado, o TMS apresentou aumento médio de 8,2 pontos no mesmo período, refletindo a progressão natural da doença, conforme reconhecido pelos autores, já que a Doença de Huntington cursa com piora motora progressiva mesmo com controle parcial da coreia. Após a interrupção do tratamento, um aumento médio de 4,7 pontos no TMC foi observado durante o período de *washout* de uma semana, sem eventos inesperados relacionados à retirada da medicação. As mudanças nos TMCs das coortes Rollover e Switch durante todo o período estão apresentadas na Figura 2.

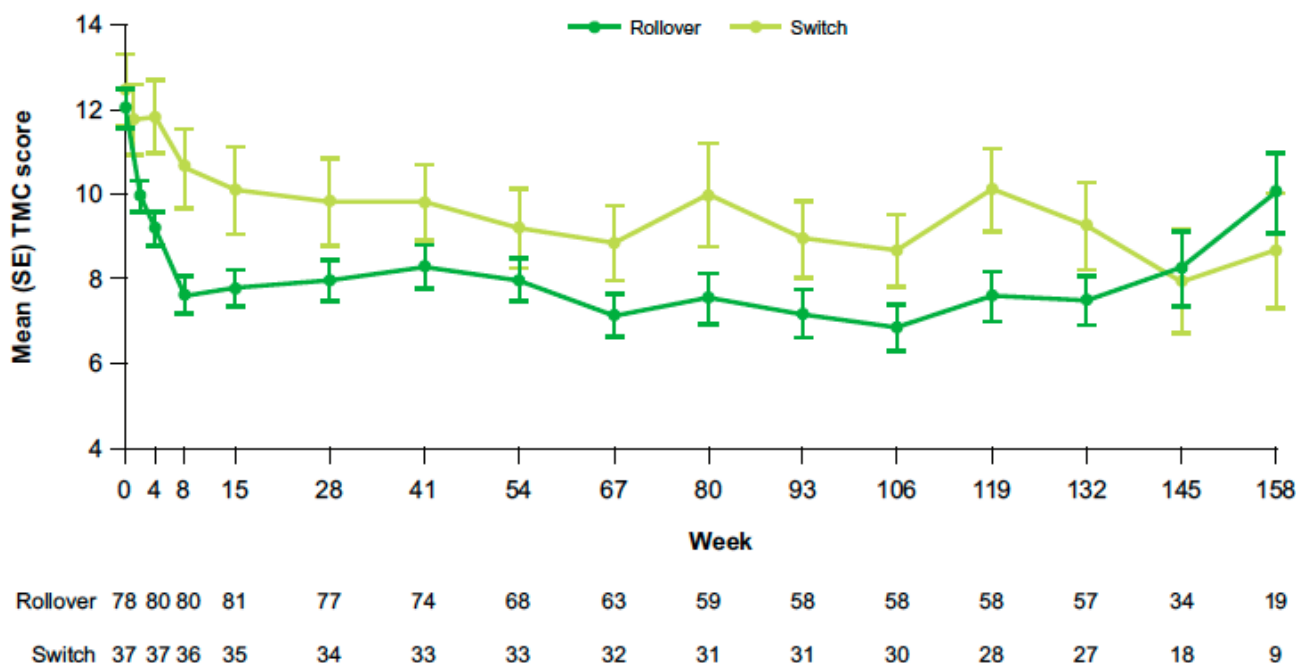


Figura 2. Mudança no escore TMC no estudo aberto de extensão.
Fonte: Extraído de Frank *et al.*, 2022 (24).

A avaliação de segurança incluiu todos os participantes que receberam ao menos uma dose de deutetrabenazina (Tabela 6). No total, 68% dos pacientes do grupo Rollover e 70% do grupo Switch apresentaram algum EA considerado pelo investigador como pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento. As taxas ajustadas por exposição mostraram incidência de 2,57 EAs por pessoa-ano no grupo Rollover e 4,02 no grupo Switch. As taxas de eventos adversos sérios (0,11 e 0,14, respectivamente) e de eventos que levaram à suspensão da dose (0,05 e 0,04) foram baixas em ambos os grupos.

Foram relatadas baixas taxas de eventos adversos de interesse (Tabela 6). A taxa ajustada de suicidalidade foi de 0,04 por pessoa-ano no grupo Rollover e 0,02 por pessoa-ano no grupo Switch, incluindo ideação e comportamento segundo a *Columbia Suicide Severity Rating Scale*, sem registro de suicídios completados. A taxa ajustada do Parkinsonismo, definido a partir de termos agrupados, foi 0,03 e 0,05 por pessoa-ano, respectivamente. O estudo também monitorou alterações metabólicas, hematológicas e parâmetros de eletrocardiograma, sem identificar mudanças clinicamente relevantes. Dois pacientes apresentaram QTcF >450 ms sob uso concomitante de citalopram/escitalopram, sem consequências clínicas documentadas.

Quanto aos EA graves (Tabela 6), as taxas foram de 0,10 e 0,09 eventos por pessoa-ano (Rollover e Switch respectivamente). Houve um óbito no grupo Rollover, decorrente de parada cardíaca súbita, considerado pelos investigadores como não relacionado ao tratamento. Após a interrupção da deutetrabenazina no encerramento do estudo, não foram observados eventos inesperados de retirada, e a piora da coreia foi compatível com o retorno ao curso natural da doença.

Tabela 5. Eventos adversos do estudo aberto de extensão.

	FIRST-HD		Extensão aberta	
	Deutetrabenazina (n = 45)	Placebo (n = 45)	Coorte Rollover (n = 82)	Coorte Switch (n = 37)
EA	Taxa de incidência ajustada por exposição (número de EAs/pessoa-ano)			
Qualquer EA	4,32 (27/6,2)	4,65 (27/5,8)	2,57 (76/29,6)	4,02 (35/8,7)
EA sério	0,10 (1/10,4)	0,10 (1/10,0)	0,11 (17/158,6)	0,14 (11/77,0)
EA grave	0,19 (2/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,10 (16/161,0)	0,09 (7/79,9)
EA relacionado ao tratamento	2,54 (19/7,5)	1,44 (12/8,4)	0,69 (55/79,5)	0,83 (26/31,2)
EA levando à redução de dose	0,30 (3/10,1)	0,31 (3/9,8)	0,13 (20/151,4)	0,14 (10/72,4)
EA levando à suspensão de dose	0,10 (1/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,05 (8/166,8)	0,04 (3/83,3)
EA levando à retirada do estudo	0,10 (1/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,06 (11/181,0)	0,03 (3/87,3)
EA de interesse				
Queda	0,20 (2/10,1)	0,42 (4/9,6)	0,24 (31/129,1)	0,26 (16/60,6)
Sonolência	0,53 (5/9,5)	0,21 (2/9,7)	0,11 (16/148,9)	0,19 (11/59,0)
Depressão	0,19 (2/10,3)	0,31 (3/9,8)	0,19 (27/140,4)	0,11 (8/74,8)
Ansiedade	0,10 (1/10,3)	0,10 (1/9,9)	0,14 (22/156,2)	0,19 (13/68,5)
Insônia	0,30 (3/10,1)	0,21 (2/9,7)	0,13 (19/142,3)	0,08 (6/78,9)
Acatisia e agitação com inquietação	0,19 (2/10,4)	0,10 (1/10,1)	0,05 (9/173,8)	0,09 (7/80,8)
Suicibilidade	0,10 (1/10,4)	0 (0/10,1)	0,04 (7/173,8)	0,02 (2/84,6)
Disfagia	0 (0/10,4)	0,10 (1/9,9)	0,03 (6/173,8)	0,06 (5/78,6)
Parkinsonismo	0 (0/10,4)	0 (0/10,1)	0,03 (5/173,7)	0,05 (4/82,0)

Legenda: EA: evento adverso.

Fonte: Extraído de Frank *et al.*, 2022 (24).

Uma lista de EA comuns ($\geq 4\%$) está apresentada na Tabela 7

Tabela 6. Eventos adversos comuns ($\geq 4\%$) no estudo aberto de extensão.

Termo preferencial	Coorte Rollover (n = 82)	Coorte Switch (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 urinária	12 (15%)	4 (11%)
Peso diminuído	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	5 (6%)	4 (11%)
Boca seca	4 (5%)	4 (11%)
Pneumonia	1 (1%)	7 (19%)
Apetite diminuído	1 (1%)	4 (11%)

Fonte: Extraído de Frank *et al.*, 2022 (24).

As sobre eficácia são limitadas pelo delineamento aberto, não controlado e de braço único da extensão. A ausência de um grupo comparador impede avaliar se as melhorias observadas, especialmente

na redução da coreia, se devem exclusivamente ao tratamento ou se podem refletir variabilidade natural da doença ou outros fatores não controlados. A natureza *open-label* também introduz risco de viés de desempenho e viés de detecção, uma vez que participantes e investigadores estavam cientes da intervenção administrada.

Outra limitação importante é que o estudo incluiu duas coortes distintas (Rollover e Switch), com trajetórias clínicas prévias diferentes e exposições anteriores heterogêneas a deutetrabenazina ou tetrabenazina. Essas diferenças estruturais podem ter influenciado a magnitude das respostas iniciais, dificultando comparações diretas entre os grupos e limitando inferências sobre equivalência de dose ou impacto da conversão entre fármacos.

O regime de dosagem foi individualizado e ajustado pela resposta clínica, o que reflete a prática clínica, mas torna mais difícil derivar equivalências posológicas ou padrões de dose generalizáveis. Observa-se também, que os pacientes do grupo Switch, embora estáveis em tetrabenazina, não estavam necessariamente otimizados em termos de dose antes da conversão, o que contribui para incertezas sobre a comparabilidade terapêutica.

O estudo teve duração longa, mas as análises de eficácia focaram fortemente em um ponto intermediário (semana 8) e depois na manutenção dessa resposta, sem desenhar inferências causais robustas. Por fim, embora os eventos adversos de interesse tenham sido monitorados, o número relativamente pequeno de participantes e a rarefação de alguns eventos limitam a avaliação de segurança para eventos raros ou tardios.

De forma geral, os resultados sugerem que a deutetrabenazina manteve a redução da coreia ao longo da exposição prolongada e apresentou um perfil de segurança consistente com estudos prévios, sem identificação de novos sinais de alerta, embora as limitações metodológicas impeçam conclusões definitivas sobre eficácia comparativa ou sobre a magnitude do efeito terapêutico.

7.2.3. Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com a ferramenta da Cochrane, RoB 2 (*Risk of Bias 2*), que possibilita a análise do risco de viés por desfechos (25). Foram avaliados os desfechos TMC, TMS PGIC, SF-36 e eventos adversos graves.

A análise foi feita sobre o ensaio clínico randomizado FIRST-HD (17), que comparou a deutetrabenazina ao placebo para os desfechos de eficácia e segurança.

7.2.3.1. Análise da evidência feita pelo demandante

A análise do risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança realizados pelo demandante com a mesma ferramenta da Cochrane, resultou em baixo risco de viés para todos o estudo incluído (Apêndice 1).

7.2.3.2. Análise da evidência feita pelos pareceristas

A evidência selecionada apresenta fragilidades relevantes. A redução de pontos no escore *Total Maximal Chorea* (TMC) ainda carece de estudos robustos que definam o que constitui uma diferença clinicamente importante. Nos estudos apresentados, observou-se uma redução média de 4,4 pontos no grupo tratado com deutetrabenazina e uma diferença de apenas 1,9 ponto em relação ao placebo. Evidência proveniente do estudo KINECT-HD (16) sugere que uma redução de aproximadamente 4 pontos no TMC poderia ser considerada clinicamente significativa, o que indica que valores inferiores a esse limiar, como a redução de 3 pontos utilizada no modelo econômico, podem não refletir melhora perceptível na coreia. Assim, a adoção desse parâmetro como critério de transição entre estados de saúde na árvore de decisão e no modelo de Markov não encontra respaldo clínico sólido.

Quanto à análise do risco de viés, observa-se que quatro dos desfechos analisados pelo demandante baseiam-se em medidas autorreferidas de percepção do paciente e do cuidador, o que introduz subjetividade e potencial viés de mensuração. Além disso, o desfecho de qualidade de vida (SF-36) foi modificado entre o protocolo original do estudo FIRST-HD e a publicação final, que avaliou apenas um subconjunto do instrumento. Essa alteração caracteriza um relato seletivo de resultados, comprometendo a transparência metodológica e reduzindo a confiabilidade da evidência utilizada como base para o modelo econômico.

A Figura 3 apresenta os resultados da análise do risco de viés realizada segundo a ferramenta *Risk Of Bias 2* (RoB2) (25).



Figura 3 - Avaliação do risco de viés.

7.2.4. Certeza das evidências

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência ou certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (26).

O demandante classificou a certeza da evidência como alta (Apêndice 1).

A avaliação dos pareceristas incluiu os seguintes desfechos: variação no escore máximo de coreia (TMC), variação no escore motor total (TMS), impressão global de mudança do paciente (PGIC), impressão global de mudança clínica (CGIC), qualidade de vida (SF-36) e segurança (eventos adversos).

Os desfechos secundários de eficácia e segurança foram penalizados pelo risco de viés devido a natureza subjetiva das medidas de desfecho.

A certeza no conjunto das evidências, dado pela menor pontuação no desfecho mais crítico, foi classificada como moderada, como pode ser observado no Quadro 6.

Quadro 6 – Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (deutetrabenazina versus placebo).

Pergunta: Deutetrabenazina comparada a **Placebo** para tratar pacientes adultos com coreia associada à doença de Huntington.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Deutetrabenazina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Variação no Escore Total de Coreia (TMC)

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	Menor que o MID	45	45	-	MD 2.5 menor (3.7 menor para 1.3 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	----	---	---	--------------	------------

Variação no Escore Motor Total (TMS)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	45	45	-	MD 4 menor (6.5 menor para 1.5 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----	----	---	---	--------------	------------

Impressão global de mudança do paciente (PGIC)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	45	45	-	MD 31.1 mais alto (12.4 mais alto para 49.8 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----	----	---	--	-------------------------------	------------

Impressão global de mudança clínica (CGIC)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	45	45	-	MD 28.9 mais alto (11.4 mais alto para 46.4 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----	----	---	--	-------------------------------	------------

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Deutetrabenazina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

SF-36

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	45	45	-	MD 4.3 mais alto (0.4 mais alto para 8.3 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa ^c	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----	----	---	---	----------------------------	------------

Segurança (Efeitos adversos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Eventos adversos (≥ 4%): Sonolência: Deutetrabenazina: 5 (11,1) / Placebo: 2 (4,4). Boca seca: Deutetrabenazina: 4 (8,9) / Placebo: 3 (6,7). Diarreia: Deutetrabenazina: 4 (8,9) / Placebo: 0. Irritabilidade: Deutetrabenazina: 3 (6,7) / Placebo: 6 (13,3). Insônia: Deutetrabenazina: 3 (6,7) / Placebo: 2 (4,4). Fadiga: Deutetrabenazina: 3 (6,7) / Placebo: 2 (4,4). Queda: Deutetrabenazina: 2 (4,4) / Placebo: 4 (8,9). Tontura: Deutetrabenazina: 2 (4,4) / Placebo: 4 (8,9). Depressão ou depressão agitada: Deutetrabenazina: 2 (4,4) / Placebo: 3 (6,7).				⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--	--	--	-------------------------------	---------

IC: Intervalo de confiança; MD: Mean Difference. MID: Menor diferença clinicamente significativa

Explicação: a. Desfecho baseado em medida autorrelatada de percepção do paciente, do cuidador ou do avaliador, o que introduz subjetividade e potencial de viés na mensuração.

b. O desfecho de qualidade de vida foi modificado, com a avaliação de um subconjunto do instrumento SF-36.

7.2.5. Considerações sobre as evidências

A avaliação das evidências sobre a deutetrabenazina indica resultados consistentes, mas acompanhados de limitações relevantes que restringem a confiança na magnitude e na durabilidade dos efeitos observados. No FIRST-HD, a deutetrabenazina demonstrou redução da coreia em comparação ao placebo, resultado sustentado por evidência de alta certeza para o desfecho motor. Contudo, os efeitos percebidos nas escalas globais (PGIC e CGIC) e no componente físico do SF-36 mostraram-se mais frágeis, apoiados apenas por evidência de moderada a baixa certeza, o que sugere benefício subjetivo menos robusto.

Em termos de segurança, embora o estudo reporte tolerabilidade semelhante ao placebo durante 12 semanas, com predomínio de eventos adversos leves a moderados e taxas comparáveis de sintomas psiquiátricos entre os grupos, a certeza da evidência é moderada e limitada, sobretudo, pelo curto período de acompanhamento. Esse horizonte temporal reduzido impede conclusões mais sólidas sobre efeitos cumulativos, flutuações de tolerabilidade ou riscos tardios associados ao uso prolongado do fármaco.

As fragilidades metodológicas tornam-se ainda mais evidentes na fase de extensão aberta. Assim, apesar de sugerirem benefício sustentado, tais achados não permitem definir com precisão a magnitude real do efeito nem o comparar adequadamente a alternativas terapêuticas. Do mesmo modo, o perfil de segurança observado, apesar de coerente com o conhecimento prévio e sem novos sinais de alerta, deve ser interpretado com cautela, uma vez que a natureza aberta do estudo pode subestimar a frequência ou a gravidade de determinados eventos.

Em conjunto, as evidências indicam que a deutetrabenazina reduz a coreia no curto prazo, com tolerabilidade aceitável, mas permanecem incertezas importantes quanto ao impacto clínico mais amplo, à sustentabilidade dos efeitos e ao perfil de segurança de longo prazo. Essas lacunas devem ser consideradas de forma crítica na formulação de recomendações e decisões em saúde.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou análises de custo-efetividade e de custo-utilidade, as quais foram avaliadas conforme os critérios estabelecidos nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 7).

Quadro 7 - Resumo das características do modelo econômico do demandante

Parâmetros	Características	Comentários
Tipo de avaliação	Custo-utilidade e custo-efetividade	Adequado
População alvo	Pacientes adultos com coreia associada à DH	Adequado
Horizonte temporal	Lifetime	Adequado
Taxa de desconto	5% anual para custos e benefícios	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Tecnologias	Deutetrabenazina	Adequado
Comparador	Placebo	Adequado
Método de modelagem	Árvore de decisão com Markov	Parcialmente adequado, pois não representa todos os estados de gravidade da coreia associada à DH
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequada

Foi desenvolvido um modelo híbrido combinando árvore de decisão e modelo de Markov (Figura 4), no qual a fase inicial incluiu todos os pacientes com diagnóstico de coreia associada à Doença de Huntington. Ao término de 12 semanas, os pacientes foram classificados em dois estados de saúde: “Coreia com melhora” ou “Coreia”.

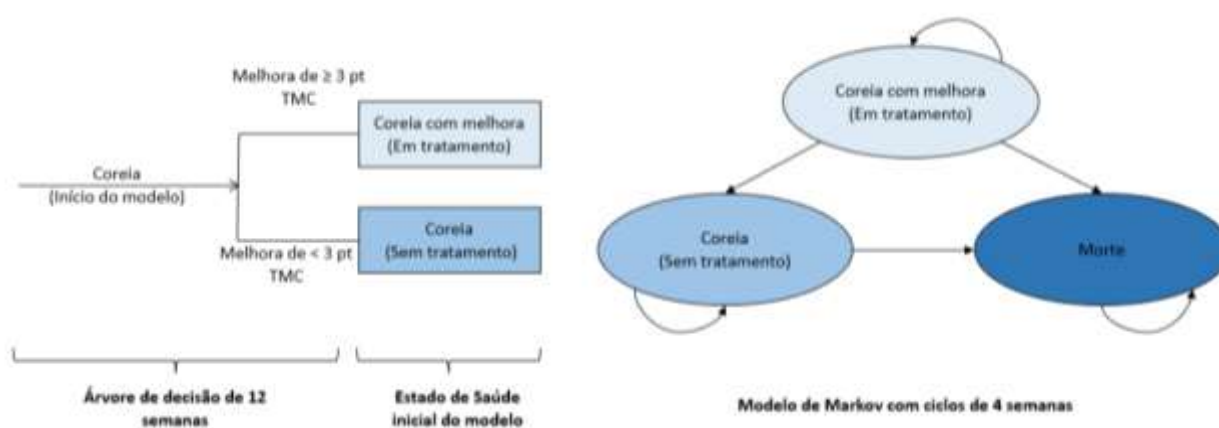


Figura 4. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.

A Tabela 8 apresenta os principais parâmetros utilizados no modelo econômico, incluindo dados de efetividade, custos, utilidades e taxas de transição entre estados de saúde. Esses valores foram extraídos das fontes citadas pelo demandante, complementados por pressupostos quando não havia informações disponíveis na literatura.

Tabela 7. Parâmetros do modelo.

Parâmetros	Valores	Fonte	Observação
Proporção de mulheres	44,44%	FIRST-HD	
Idade	53,7 ($\pm 11,98$)	FIRST-HD	
Probabilidade de melhora da coreia (Redução de 3 pontos do TMC) em 12 semanas	71,10% (DTBZ) 40,00% (Placebo)	FIRST-HD	
Probabilidade de descontinuação do tratamento após 12 semanas	4,08%	Ayyagari et al. (2020)	Presume-se que todos os pacientes em tratamento com placebo tenham interrompido o tratamento no final da fase de iniciação, antes de entrarem no Markov.
Razão de mortalidade padronizada da DH	2,20 ($\pm 0,13$)	Hille 1999	
Razão de mortalidade padronizada da coreia	1,20 ($\pm 0,13$)	Pressuposto	
Custo inicial do tratamento	R\$ 49.101,51	Ayyagari et al. (2020)	O período de iniciação abrange as primeiras doze semanas e inclui a titulação. É aplicado uma vez na semana 12.
Custo da tecnologia pré-ciclo	R\$ 19,436,02	Ayyagari et al. (2020)	Os custos por ciclo do medicamento são aplicados a cada ciclo do Markov. O primeiro ciclo começa na semana 13.
Dosagem média do tratamento	28,50mg (EP = 0,74)	Ayyagari et al. (2020)	
Custo semanal de consultas e terapias em pacientes com melhora da coreia	R\$ 4,49	SIGTAP	Estudo sobre a utilização de recursos de saúde relacionados à DH na Austrália validado por especialistas brasileiros.
Custo semanal de consultas e terapias em pacientes com coreia	R\$ 7,37	SIGTAP	Estudo sobre a utilização de recursos de saúde relacionados à DH na Austrália validado por especialistas brasileiros.
Custo semanal do tratamento de fraturas em pacientes com melhora da coreia	R\$ 43,06	SIGTAP	Estudo sobre a utilização de recursos de saúde relacionados com a DH na Austrália.
Custo semanal do tratamento de fraturas em pacientes com coreia	R\$ 82,53	SIGTAP	Estudo sobre a utilização de recursos de saúde relacionados com a DH na Austrália.
Custo para tratamento de EAs	R\$ 10,00	Considerados equivalentes a uma consulta no Brasil	
Desutilidade por EA	0,002	Pressuposto	
Utilidade do paciente com coreia	0,26	Extração direta (TEVA HD)	
Utilidade da melhora da coreia no tratamento	0,56	Extração direta (TEVA HD)	
Utilidade da melhora da coreia no placebo	0,49	Extração direta (TEVA HD)	

8.1.1. Custo da tecnologia avaliada

O custo da deutetrabenazina considerado na análise corresponde ao preço PMVG 18%, acrescido de um desconto de 40% sobre esse valor (Tabela 8). O regime de tratamento segue a titulação semanal descrita na bula, com incrementos de 6 mg por dia até alcançar a dose alvo estável. A partir de doses iguais ou superiores a 12 mg diários, a administração passa a ser realizada em duas doses divididas, conforme orientação do fabricante.

Tabela 8. Custos unitários da 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.

8.1.2. Resultado da avaliação econômica

Foi apresentado um custo total de R\$ 345.731,58 para o tratamento com deutetrabenazina, em comparação a R\$ 4.183,13 para o placebo. A diferença em anos de vida no estado “melhora da coreia” foi estimada em 1,23 anos, enquanto a diferença em QALYs entre as tecnologias foi de 0,37. A partir desses resultados, obteve-se uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ **915.825 por QALY** (Tabela 9) e uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 277.697 por ano de vida no estado de melhora da coreia.

Tabela 9. Resultados da avaliação de custo-utilidade.

Incremental	Valor
Custos incrementais	R\$ 341.548,00
QALYs incrementais	0,37
Anos de vida – Coreia com melhora incrementais	1,23
RCUI (R\$/QALY)	R\$ 915.825,00

Fonte: elaboração própria.

8.1.3. Análise de sensibilidade

O demandante apresentou uma análise de sensibilidade determinística baseada na variação dos parâmetros conforme os intervalos de confiança das estimativas pontuais. Nos casos em que tais intervalos não estavam disponíveis, foi adotada uma variação arbitrária de 20% em torno da medida central. Observou-se que a variável com maior impacto sobre os resultados foi a utilidade associada à melhora da coreia, que resultou em valores de ICER variando entre R\$ 657 mil e R\$ 1,511 milhão por QALY. (Figura 5).

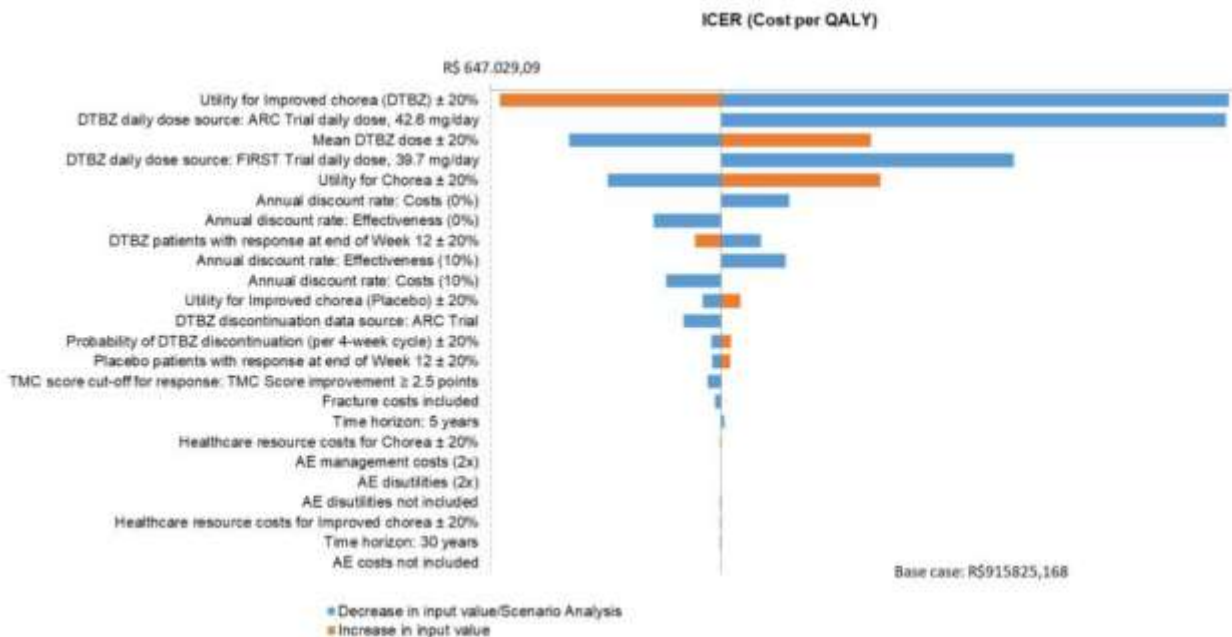


Figura 5 - Gráfico de tornado.

A análise de sensibilidade probabilística apresentada mostrou que todas as simulações se concentraram no quadrante I do plano de custo-efetividade, acima do limiar de custo-oportunidade. Observou-se variação nos custos incrementais entre aproximadamente R\$ 200 mil e R\$ 600 mil, enquanto as utilidades incrementais oscilaram entre 0,2 e 0,8. Esses resultados indicam que, em todas as simulações, a deutetrabenazina foi mais eficaz e mais custosa que o comparador, embora os valores permaneçam acima do patamar considerado custo-efetivo. (Figura 6).

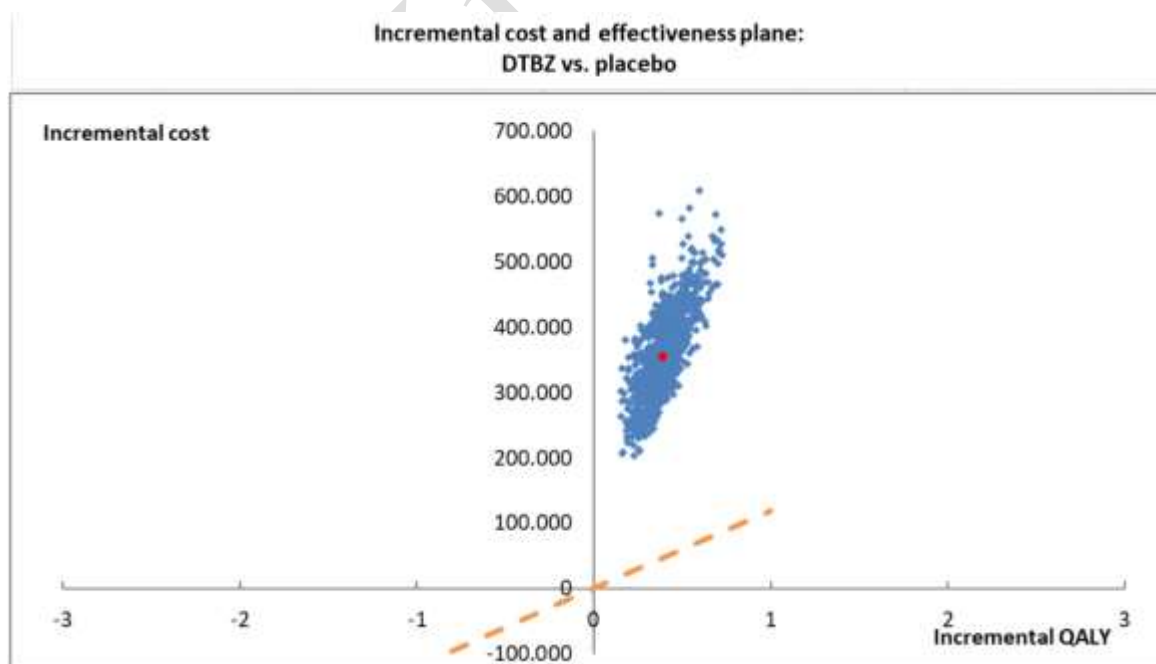


Figura 6 - Gráfico de dispersão do modelo econômico da deutetrabenazina.

8.1.4. Limitações

Obtenção das utilidades

As utilidades utilizadas no modelo foram obtidas a partir do estudo de extração direta (27), que estimou valores para diferentes níveis de gravidade da coreia associada à Doença de Huntington por meio de vinhetas descritivas aplicadas à população geral dos Estados Unidos. Embora o estudo represente uma das poucas fontes disponíveis de utilidades específicas para a coreia, apresenta limitações metodológicas importantes. Os participantes não eram pacientes com DH e possuíam baixo grau de familiaridade com a doença (69,4% dos participantes não conheciam ou conheciam pouco sobre a doença), o que compromete a validade externa dos valores estimados. Além disso, as vinhetas foram validadas por um número reduzido de especialistas e podem não refletir a complexidade clínica e psicossocial da DH, reduzindo a capacidade das utilidades de representar de forma fidedigna a qualidade de vida dos pacientes.

Outro ponto crítico está relacionado à aplicação do método *Time Trade-Off* (TTO), que exige alto esforço cognitivo e resultou em inconsistências relevantes. Dos 205 participantes inicialmente incluídos, 50 (24%) apresentaram respostas ilógicas e foram excluídos da análise principal, o que pode ter introduzido viés de seleção e reduzido a robustez estatística do estudo. O trabalho também foi financiado pela *Teva Pharmaceuticals*, empresa responsável pela fabricação da deutetrabenazina, configurando potencial conflito de interesse.

Utilidades para a coreia sem tratamento

O modelo econômico atribuiu valores de utilidade diferentes para os grupos de tratamento, mesmo quando os pacientes apresentavam o mesmo nível de melhora clínica da coreia. Essa diferença ocorreu porque o modelo vinculou as utilidades às proporções de pacientes que alcançaram reduções de três e seis pontos na escala Total Maximal Chorea (TMC) observadas no estudo FIRST-HD. Com isso, os pacientes tratados com deutetrabenazina receberam uma utilidade média maior do que aqueles tratados com placebo, ainda que ambos se encontrassem no mesmo estado clínico de “coreia com melhora”. Essa escolha metodológica é inadequada, pois a utilidade deve representar a qualidade de vida associada ao estado de saúde, e não variar conforme o tratamento. O correto seria que o tratamento alterasse apenas a probabilidade de o paciente alcançar determinado estado clínico, mantendo a utilidade fixa para cada nível de severidade da coreia.

A adoção de utilidades diferentes entre deutetrabenazina e placebo só seria justificável se houvesse evidência robusta de que o tratamento impacta dimensões adicionais da qualidade de vida não capturadas pelos estados do modelo, como redução de comorbidades psiquiátricas, melhora do sono, fadiga ou outros

sintomas não motores relevantes. Nesses casos, as diferenças de utilidade deveriam ser sustentadas por estudos empíricos, preferencialmente baseados em instrumentos validados de qualidade de vida (como EQ-5D ou SF-36) ou em análises que quantifiquem diretamente esse efeito adicional. Na ausência desse tipo de evidência, atribuir utilidades distintas entre os grupos configura uma duplicação de benefício, resultando em superestimação dos ganhos de QALY e comprometendo a validade do modelo econômico.

Tabela 10. 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

Mudança clinicamente importante

A utilização de reduções de três e seis pontos na escala *Total Maximal Chorea* (TMC) como representações de mudanças de gravidade entre os estados “moderado/grave”, “moderado/leve” e “leve” carece de fundamentação clínica e metodológica. O estudo de (27), de onde foram extraídas as utilidades, não definiu correspondência numérica entre variações no escore TMC e as categorias qualitativas de coreia utilizadas nas vinhetas. As categorias de gravidade nesse estudo foram descritas apenas de forma textual, com base em sintomas e limitações funcionais, sem associação direta com intervalos específicos do TMC. Portanto, assumir que uma redução de seis pontos seria suficiente para deslocar um paciente de “moderado/grave” para “leve”, ou que uma redução de três pontos implicaria uma melhora clínica relevante, é uma extrapolação não sustentada pelos dados originais de valoração de utilidades.

Do ponto de vista clínico, a literatura recente (16) sobre o escore TMC indica que a mudança clinicamente importante (MCID) para pacientes com doença de Huntington situa-se em torno de quatro pontos, com valores inferiores a esse limiar sendo considerados subclínicos. Assim, uma melhora de três pontos provavelmente não representa uma alteração perceptível no funcionamento motor do paciente e, portanto, não justificaria o uso de uma nova categoria de utilidade. Mesmo uma redução de seis pontos, embora possa ter relevância clínica, não pode ser automaticamente equiparada a uma transição para o estado de coreia leve, já que não há definição padronizada de faixas de gravidade do TMC que sustentem tal equivalência. O uso dessas reduções como fronteiras entre estados de utilidade introduz incerteza conceitual e pode superestimar os ganhos de qualidade de vida atribuídos à intervenção.

Estados markovianos não representados

O estudo de Claassen *et al.*, 2022 (27) definiu quatro estados de saúde distintos para a coreia associada à Doença de Huntington, classificados como leve, leve/moderada, moderada/grave e grave. Cada um desses estados possuía um valor de utilidade específico, derivado de vinhetas descritivas que representavam diferentes níveis de limitação funcional e impacto na qualidade de vida. No entanto, o modelo econômico avaliou apenas dois estados simplificados, “coreia” e “coreia com melhora”, vinculando-os a reduções numéricas de três e seis pontos na escala *Total Maximal Chorea* (TMC). Essa simplificação rompe a correspondência conceitual com a fonte original de utilidades, pois as vinhetas de Claassen (27) não foram baseadas em cortes de TMC, e as transições entre níveis de gravidade não foram parametrizadas de forma quantitativa. Assim, o modelo deixa de capturar a variação progressiva de qualidade de vida entre os quatro estágios originalmente definidos.

Manter a granularização dos quatro estados de severidade teria sido metodologicamente mais consistente e clinicamente mais realista, pois permitiria representar de forma gradual as mudanças de qualidade de vida à medida que a coreia melhora ou piora. A ausência dessa estrutura intermediária simplifica excessivamente o comportamento do modelo, podendo inflar a diferença de utilidades entre os dois estados considerados e, conseqüentemente, superestimar os ganhos de QALY associados à intervenção. Além disso, ao eliminar os níveis intermediários de severidade, o modelo perde sensibilidade para refletir melhorias parciais observadas em pacientes, comprometendo a validade clínica da representação da progressão da doença e a robustez das estimativas de custo-efetividade.

Valores fixos de variação nas análises de sensibilidade

A adoção de uma variação fixa de 20% em torno das estimativas pontuais nas análises de sensibilidade, tanto determinística quanto probabilística, é metodologicamente limitada, pois aplica um mesmo grau de incerteza a parâmetros com naturezas, unidades e origens distintas. Essa prática desconsidera a variabilidade real dos dados e a forma específica das distribuições associadas a custos, probabilidades, taxas e utilidades, o que pode resultar em representações pouco fidedignas da incerteza. Idealmente, as variações e distribuições deveriam ser definidas com base nos intervalos de confiança das estimativas originais ou em faixas justificadas por evidência empírica e plausibilidade clínica. No caso avaliado, verificou-se que oito parâmetros foram ajustados de maneira arbitrária em $\pm 20\%$, e que a análise probabilística utilizou o mesmo critério para gerar as distribuições, sem considerar parâmetros estatísticos reais. Essa abordagem reduz a capacidade das análises de sensibilidade de capturar adequadamente a incerteza do modelo e compromete a avaliação da robustez dos resultados de custo-efetividade.

8.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante apresentou uma análise comparando o cenário atual, em que a deutetrabenazina não está incorporada ao SUS, com um cenário alternativo sem disponibilidade de tratamento profilático para a coreia associada à Doença de Huntington. O horizonte temporal considerado foi de cinco anos, sob a perspectiva do SUS.

A população elegível foi estimada a partir de dados demográficos do IBGE, combinados com uma abordagem epidemiológica. Adotou-se uma prevalência de 3,92 casos por 100.000 habitantes no primeiro ano da análise e uma incidência anual adicional de 0,47 por 100.000 habitantes (Tabela 11).

A análise de impacto orçamentário foi elaborada em planilha Microsoft Excel, utilizando as premissas descritas na Quadro 8 e aplicando as estimativas de prevalência, incidência e custos associados à intervenção e ao cenário de referência.

Quadro 8. Características da análise de impacto orçamentário elaborada pelo demandante.

População-alvo	Pacientes adultos (≥18 anos de idade) com coreia associada à DH
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	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: Adaptado do dossiê do demandante. DH: Doença de Huntington.

Tabela 11. Custos considerados na análise do impacto orçamentário.

Parâmetros	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

Tabela 12. Cálculo para determinação da população elegível.

Crescimento populacional	-	0,98%	0,91%	0,87%	0,83%
População brasileira adulta	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

Foram adotados três cenários de penetração da tecnologia (Tabelas 12-14):

- Base: 20% (com acréscimo anual de 10% ao longo dos 5 anos de horizonte temporal)
- Moderado: 40% (com acréscimo anual de 10% ao longo dos 5 anos de horizonte temporal)
- Agressivo: 60% (com acréscimo anual de 10% ao longo dos 5 anos de horizonte temporal)

Tabela 13. Resultados da análise de impacto orçamentário (R\$) - Cenário base.

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

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário (R\$) - Cenário moderado.

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

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

Tabela 15. Resultados da análise de impacto orçamentário (R\$) - Cenário agressivo

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

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

8.2.1. Resultados

A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante mostrou que o maior impacto incremental ocorreu no quinto ano do horizonte temporal para todos os cenários avaliados. No cenário base, o custo incremental no Ano 5 foi de aproximadamente R\$ 150 milhões. Valores semelhantes de maior impacto anual foram observados também nos cenários moderado e agressivo, refletindo um crescimento progressivo do custo associado à incorporação da deutetrabenazina ao SUS.

8.2.2. Limitações

Não foram apresentados estudos ou referências que estimassem a taxa de penetração da tecnologia no sistema público de saúde. Para contornar essa ausência, a demandante considerou três cenários (base, moderado e agressivo), aplicando incrementos fixos de 10 pontos percentuais ao longo dos cinco anos do horizonte temporal. Essa abordagem, ao adotar faixas de crescimento arbitrárias e constantes, não reflete a dinâmica real de incorporação de tecnologias em saúde, que depende de fatores estruturais, logísticos e orçamentários. Consequentemente, os cenários projetados podem não representar adequadamente o padrão de adoção esperado no contexto do SUS, limitando a validade das estimativas de impacto orçamentário apresentadas.

Os pareceristas utilizaram dados internacionais do tamanho e da projeção do mercado da deutetrabenazina que estimou uma taxa composta de crescimento anual de 21,4% durante o período de 2024 a 2030 (28). Baseado nesta projeção, foi utilizado o *market share* proposto pelo demandante nos

primeiros anos em cada cenário e um incremento de 21,4% a cada ano. As Tabelas 17-19 apresentam o impacto orçamentário estimado pelos pareceristas com base no crescimento projetado. Desta forma, o impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 106.180.159,87 no quinto ano e R\$ 404.176.303,05 no total de cinco anos do cenário base (Tabela 17). Alternativamente, o impacto orçamentário em um cenário moderado, foi estimado em R\$ 212.360.575,08 no quinto ano e R\$ 808.353.426,54 no somatório de cinco anos (Tabela 18). Finalmente, em um cenário mais agressivo, o impacto orçamentário foi estimado em R\$ 220.063.731,67 no quarto ano, com um total de R\$ 1.027.077.593,37 nos cinco anos (Tabela 19). Em qualquer dos cenários, o impacto orçamentário continua sendo considerado muito alto, de acordo com estimativas internacionais (29), considerando-se apenas os gastos públicos em saúde e dados censitários de 2022 nacionais.

Tabela 16. Resultados da análise de impacto orçamentário feita pelos pareceristas (R\$) - Cenário base.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Sem DTBZ (R\$)	662.921,37	930.512,35	1.020.393,48	1.108.721,85	1.195.348,36	4.917.897,41
ComDTBZ (R\$)	73.731.456,28	67.900.501,32	73.398.937,96	86.687.796,66	107.375.508,23	409.094.200,45
Incremental (R\$)	73.068.534,91	66.969.988,97	72.378.544,48	85.579.074,81	106.180.159,87	404.176.303,05
Market share	20,00%	24,28%	29,48%	35,78%	43,44%	

Legenda: DTBZ: deutetrabenazina.

Tabela 17. Resultados da análise de impacto orçamentário feita pelos pareceristas (R\$) - Cenário moderado.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Sem DTBZ (R\$)	662.921,37	930.512,35	1.020.393,48	1.108.721,85	1.195.348,36	4.917.897,41
ComDTBZ (R\$)	146.799.991,20	134.870.780,73	145.777.497,16	172.267.131,42	213.555.923,44	813.271.323,94
Incremental (R\$)	146.137.069,83	133.940.268,37	144.757.103,68	171.158.409,57	212.360.575,08	808.353.426,54
Market share	40,00%	48,56%	58,95%	71,57%	86,88%	

Legenda: DTBZ: deutetrabenazina.

Tabela 18. Resultados da análise de impacto orçamentário feita pelos pareceristas (R\$) - Cenário agressivo.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Sem DTBZ (R\$)	662.921,37	930.512,35	1.020.393,48	1.108.721,85	1.195.348,36	4.917.897,41
ComDTBZ (R\$)	219.868.526,11	201.841.060,13	218.156.056,37	221.172.453,52	170.957.394,65	1.031.995.490,77
Incremental (R\$)	219.205.604,74	200.910.547,78	217.135.662,88	220.063.731,67	169.762.046,29	1.027.077.593,37
Market share	60,00%	72,84%	88,43%	100,00%	100,00%	

Legenda: DTBZ: deutetrabenazina.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca em diversas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para verificar o posicionamento de cada uma em relação a utilização de deutetrabenazina. Foram pesquisadas as

oito agências e institutos elencados abaixo das quais apenas a quinta apresentou posicionamento em relação a tecnologia.

1. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
2. *Haute Autorité de Santé (HAS)*
3. *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
4. *Canada's Drug Agency (CDA)*
5. *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*
6. *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED)*
7. *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*
8. *Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS)*

Na Austrália, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* avaliou a deutetrabenazina como segunda linha de tratamento para pacientes adultos com coreia associada a DH (refratários à tetrabenazina). Contudo, o PBS não recomendou a deutetrabanazina. A agência considerou que a base das evidências de eficácia e segurança era maioritariamente em uso da tecnologia em primeira linha. Além disso, o modelo econômico não foi considerado confiável para tomada de decisões (30).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à Doença de Huntington. A busca foi realizada em setembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G10 (doença de Huntington), fases de estudo 2,3,4 (31).
- ClinicalTrials: *Huntington Disease* | *Other terms: Chorea* | *Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies* | *Phase: 2, 3, 4* | *Interventional studies* | *Study completion on or after 01/01/2020* (32).
- Cortellis: *Current Development (Indication (Huntingtons chorea) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (33).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (23,34,35).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à doença de Huntington (Quadro 9).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com coreia associada à doença de Huntington.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Valbenazina	Inibidor do transportador de amina vesicular sináptica	Oral	Fase 3 ^{a, b, c}	FDA (2023) EMA e Anvisa: sem registro
Bevantolol	Inibidor do transportador de amina vesicular sináptica	Oral	Fase 2 ^a	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

^a Completo

^b Ativo, não recrutando

^c Inscrição por convite

A valbenazina é uma molécula pequena, pró-farmaco da alfa diidrotetrabenazina, inibidor do transportador de amina vesicular sináptica, que regula a liberação pré-sináptica de dopamina. O medicamento está aprovado no FDA para tratamento de adultos com coreia associada à doença de Huntington e para o tratamento de adultos com discinesia tardia. Ainda estão em andamento dois estudos de fase 3 de longo prazo para avaliar segurança e tolerabilidade do medicamento em pacientes com doença de Huntington com coreia, com previsão de conclusão em 2026 (32,33,35).

O bevantolol é uma molécula pequena, inibidor do transportador de amina vesicular sináptica, antagonista do receptor adrenérgico alfa 1 e beta 1 e inibidor do transportador de amina do grânulo cromafino. A tecnologia está em desenvolvimento para a coreia associada a doença de Huntington, entre outros (discinesia tardia e síndrome de Tourette). Em agosto de 2022 foi iniciado um estudo de fase 2b multicêntrico, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de duas doses diferentes da tecnologia em pacientes com doença de Huntington com movimentos de coreia. O estudo foi concluído em julho de 2024. Os resultados demonstraram que o medicamento apresentou melhora clinicamente significativa, sendo considerado seguro e eficaz no tratamento da coreia em pacientes com doença de Huntington no grupo de 600 mg/dia. Em outubro de 2021, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão para o bevantolol no tratamento de movimentos de coreia na doença de Huntington (32,33).

Também foi localizado um estudo de fase 2, que foi iniciado em agosto de 2020, com o medicamento risperidona para o tratamento de movimentos involuntários da doença de Huntington. O estudo foi concluído em dezembro de 2023, com resultados não significativos (32,33).

Cabe mencionar que existem tratamentos utilizados para coreia da doença de Huntington, que são de uso *off-label*, como por exemplo os antipsicóticos, incluindo a risperidona.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das evidências disponíveis sobre a deutetrabenazina apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas ao interpretar os resultados de eficácia e segurança. Embora a deutetrabenazina tenha demonstrado eficácia na redução da coreia no curto prazo, apoiada por evidência de alta certeza para o desfecho motor, mas seus efeitos percebidos em escalas globais e qualidade de vida são menos consistentes e sustentados por evidência de baixa certeza. A segurança aparenta ser semelhante à do placebo nas primeiras 12 semanas, embora a certeza moderada e o curto acompanhamento limitem conclusões sobre riscos cumulativos ou tardios. Os resultados da extensão aberta sugerem manutenção do benefício, mas a ausência de controle, o desenho não cego e a heterogeneidade das coortes impedem estimar com precisão a magnitude real do efeito e podem subestimar eventos adversos. Assim, embora apresente eficácia inicial e tolerabilidade aceitável, persistem incertezas relevantes sobre sustentabilidade dos efeitos, impacto clínico mais amplo e segurança de longo prazo, que devem ser consideradas com cautela em decisões de saúde.

A análise de custo-utilidade (RCUI) mostra que, para a população elegível, o medicamento não é custo-efetivo ao limiar de 120 mil/QALY.

O impacto orçamentário estimado no quinto ano é de R\$ 150 milhões, totalizando R\$ 553 milhões em cinco anos, considerado alto comparado a padrões internacionais.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 85/2025 esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e recebeu nove inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. O representante titular declarou como conflito de interesses (CI) ter a condição de saúde e fazer o uso da tecnologia, que, conforme o Manual de Governança e Gestão de CI da Conitec, são classificados como pouco importantes e não impedem a participação na reunião.

O participante relatou que durante tratamento para o burnout, seu psiquiatra notou que ele estava apresentando muitos movimentos involuntários. Foi recomendado que procurasse um neurologista, que indicou que fizesse um teste genético, já que seu pai teve uma séria condição de saúde que o deixou em estado vegetativo por 20 anos. Ao realizar o teste genético, foi confirmado o diagnóstico da doença de Huntington.

Logo após o diagnóstico, há aproximadamente três anos, o participante conseguiu acesso ao medicamento avaliado, por via judicial contra o plano de saúde. O representante informou que, após o início do tratamento, houve melhora significativa nos episódios de coreia, o que o possibilita realizar suas atividades diárias por conta própria. Contou que em duas semanas após o uso, sua equipe médica já notou melhora em seus movimentos.

Além do tratamento medicamentoso, relatou que também faz fisioterapia duas vezes na semana, bem como fonoaudiologia, devido a questão da deglutição e fala. Também realiza exercícios de eletroestimulação na academia diariamente, a fim de melhorar a coordenação motora e manter a musculatura.

Ao ser questionado sobre qual o significado da melhora dos movimentos involuntários, rápidos e irregulares decorrentes da coreia em sua vida, apontou que antes do início do tratamento não estava conseguindo caminhar direito, caía muito ao andar na rua. Além disso, sempre foi taxado como desastrado e sofria preconceito ao ter os movimentos involuntários em locais públicos. Após o tratamento, narrou que seu equilíbrio melhorou muito, que consegue caminhar normalmente, morar sozinho e trabalhar.

13. DISCUSSÃO NA DELIBERAÇÃO PRELIMINAR

Durante a discussão questionou-se o ponto de corte utilizado para as escalas clínicas. A especialista expressou sua experiência que os números das escalas não refletem por completo os ganhos com qualidade de vida e autonomia dos pacientes mesmo que não haja mudança na história natural da doença. A especialista também ressaltou que outros aspectos da doença como a estigmatização do paciente e a qualidade de vida do cuidador também não são contemplados pelos escores. Questionou-se também se é possível identificar subgrupos que poderiam ser mais beneficiados, ao que se respondeu que um os movimentos coreicos desestabilizantes e que afetem a autonomia poderiam ser os mais beneficiados. Durante a deliberação justificou-se a recomendação inicial de não incorporação por parte da SCTIE a incerteza do ganho nas escalas de eficácia. Acompanharam o embasamento e o voto da SCTIE os representantes pela SAES, CONASS, ANVISA, CONASEMS, SEIDIGI, SVSA, ANS, SE com voto desfavorável sem manifestações adicionais. Votaram favoravelmente os representantes da AMB e NATS, com a posição de que os benefícios clínicos podem nem sempre ser captados pela literatura acadêmica. CNS e CFM acompanharam o voto favorável sem manifestações adicionais.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 11 de fevereiro de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram por maioria simples pela recomendação preliminar desfavorável para a incorporação da deutetrabenazina para o tratamento da coreia associada à Doença de Huntington em pacientes adultos. Para essa recomendação preliminar reconheceu-se que a deutetrabenazina parece ter eficácia estatisticamente significativa na redução da coreia associada à Doença de Huntington. Os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que a magnitude do benefício clínico é modesta, com incerteza quanto à sua tradução em ganhos funcionais relevantes e qualidade de vida. Foi considerado também o elevado custo incremental, o impacto orçamentário substancial e as limitações metodológicas da modelagem econômica.

REFERÊNCIAS

1. Walker FO. Huntington's disease. *The Lancet*. 2007;369(9557):218–28.
2. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):1–21.
3. Roos RAC. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):40.
4. Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders* [Internet]. 1996 Mar 4;11(2):136–42. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.870110204>
5. Novak MJU, Tabrizi SJ. Huntington's disease. *Bmj*. 2010;340.
6. 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;37(12):2327–35.
7. Medina Escobar A, Pringsheim T, Gautreau S, Rivera-Duarte JD, Amorelli G, Cornejo-Olivas M, et al. Epidemiology of Huntington's Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders*. 2024;39(11):1907–21.
8. Academia Brasileira de Neurologia - ABNEURO. [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Frequência da Doença de Huntington. Available from: <https://abneuro.org.br/2023/05/04/frequencia-da-doenca-de-huntington-no-brasil/>
9. 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;42:329–36.
10. 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.
11. Martins JP, Sciani JM, Marson FAL. Huntington's Disease in Hospitalized Patients Infected with SARS-CoV-2 in Brazil: Three-Year Update. *Neurodegener Dis*. 2025;
12. 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;10(4):204–16.
13. Irfan Z, Khanam S, Karmakar V, Firdous SM, El Khier BSIA, Khan I, et al. Pathogenesis of Huntington's disease: an emphasis on molecular pathways and prevention by natural remedies. *Brain Sci*. 2022;12(10):1389.
14. Ferreira JJ, Rodrigues FB, Duarte GS, Mestre TA, Bachoud-Levi A, Bentivoglio AR, et al. An MDS evidence-based review on treatments for Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2022;37(1):25–35.
15. Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2701–20.
16. Stimming EF, Claassen DO, Kayson E, Goldstein J, Mehanna R, Zhang H, et al. Safety and efficacy of valbenazine for the treatment of chorea associated with Huntington's disease (KINET-HD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(6):494–504.
17. Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with huntington disease : A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Jul 5;316(1):40–50.
18. Edwards MJ, Michel Llorca P, Driessen MT, Duma K, Chaijale N, Sopina L, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of tardive dyskinesia in Europe: A descriptive review. *European Psychiatry*. 2025 Jul 17;68(1):e115.
19. Teva Farmacêutica Ltda. AUSTEDO® deutetrabenazina [Bula]. São Paulo; 2023.
20. Brasil, Instituto Nacional da Propriedade Industrial. INPI. [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Página inicial do Instituto Nacional da Propriedade Industrial. INPI . Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>
21. Brasil, Ministério da Saúde. [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Banco de Preços em Saúde (BPS). Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
22. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Lista de preços. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos>

23. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). [Internet]. 2025. Consultas Anvisa.
24. 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 1;36(11):1207–16.
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
26. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. [Internet]. The GRADE Working Group; 2013 [cited 2025 Nov 13]. Available from: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
27. 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*. 2022;39(4):1784–93.
28. Verified Market Research. Global Deutetrabenazine Market Size By Distribution Channel, By End-User, By Age Group, By Geographic Scope And Forecast [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 17]. Available from: <https://www.verifiedmarketresearch.com/product/deutetrabenazine-market/>
29. Pichon-Riviere A, Rodríguez-Cairolí F, García-Martí S, Augustovski F. Affordability Decision Rules: A Systematic Review of International Practices and Categorization of Budget Impact Thresholds for 182 Countries. 2024.
30. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBAC). [Internet]. 2021 [cited 2025 Nov 13]. 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. 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>
31. Anvisa. [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Página Inicial da Anvisa. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
32. Clinical Trials. [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Página Inicial do ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
33. Clarivate Analytics C. [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Drug Report. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
34. European Medicines Agency (EMA). [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Página Inicial da EMA - European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
35. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs. [cited 2025 Aug 12]. Página Inicial da FDA. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines>

APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante

O demandante elaborou um dossiê com objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança da deutetrabenazina, estando a pergunta de pesquisa estruturada na Figura 7.

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

Figura 7. Pergunta de pesquisa estruturada demandante.
Fonte: Extraído dossiê demandante.

A busca do demandante foi realizada até outubro 2024 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE (via Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. 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. A estratégia de busca do demandante (Figura 8) retornou 287 referências. Foi realizada nova busca pelos pareceristas para procurar possíveis atualizações.

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.

Figura 8. Estratégica de busca do demandante.



A seleção do estudo foi realizada, após a remoção das duplicatas, por dois revisores, inicialmente por título e resumo e em uma segunda etapa por texto completo, estando o fluxograma de seleção disponível na Figura 9. Das 287 referencias, 68 eram duplicatas, sendo selecionada para leitura de texto completo 15 referencias. Destas após a leitura do texto completo foram incluídos 1 estudo com 3 artigos no total.

Relatório preliminar

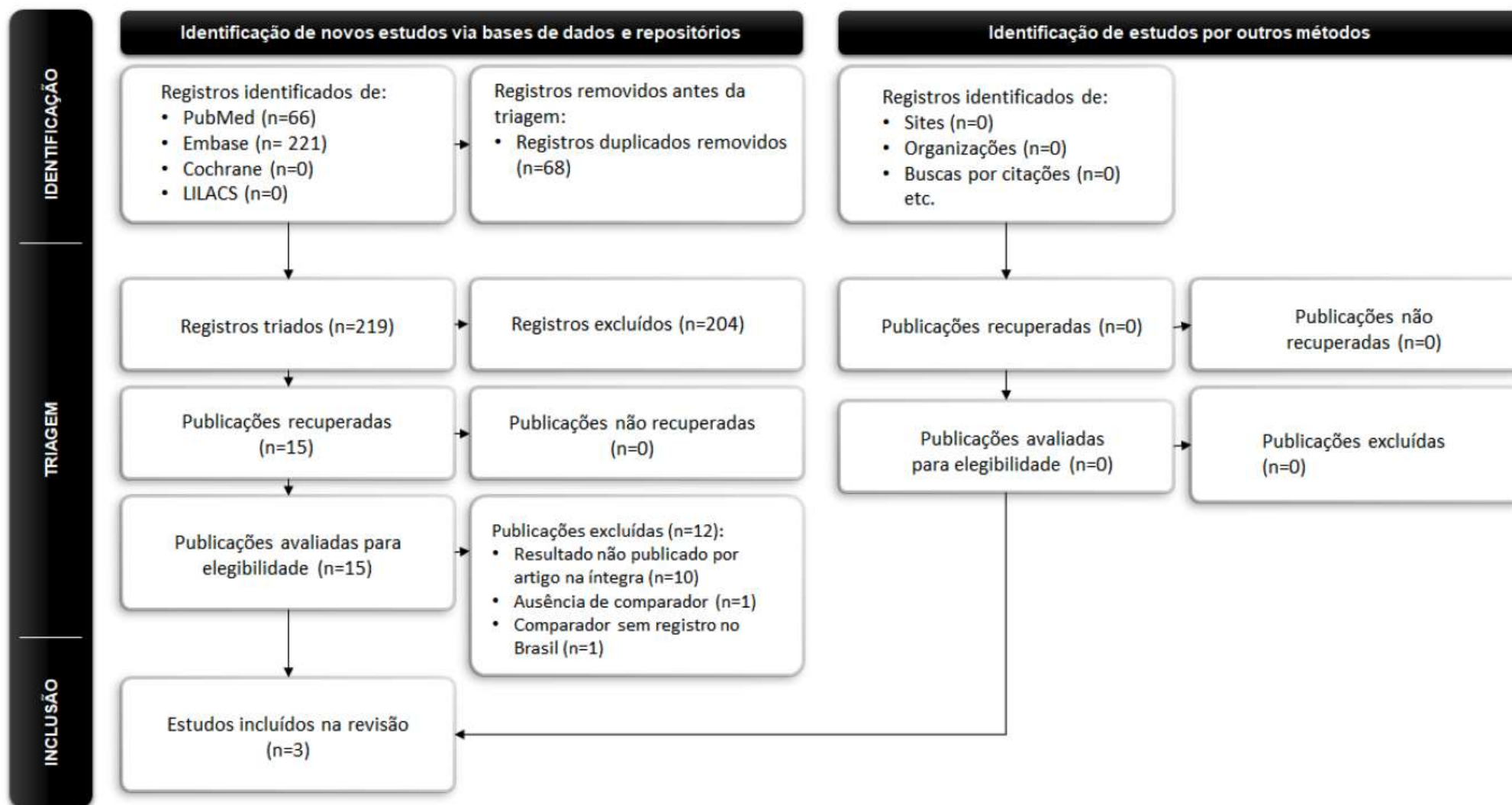


Figura 9. Seleção dos estudos realizada pelo demandante.

As principais características dos estudos incluídos pelo demandante estão disponíveis na Tabela 20.

Tabela 19. Avaliação dos estudos incluídos pelo demandante.

Autor, data	Frank, 2016	Frank, 2022	Frank, 2024
Locais de condução do estudo	Estados Unidos e Canadá	Idem ao Frank et al., 2016 (75)	Idem ao Frank et al., 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 et al., 2016 (75) e Frank et al., 2022. (76)
População	Pacientes adultos (≥18 anos) com coreia associada à DH	Idem ao Frank et al., 2016 (75)	Idem ao Frank et al., 2016 (75) e Frank et al., 2022. (76)
Intervenção e comparadores	Deutetrabenazina (n=45) Placebo (n=45)	Rollover (n=82) ¹ Switch (n=37) ²	Deutetrabenazina (n=84) Placebo (n=45)
Desfechos			
TMC (um item da UHDRS)	<u>Variação no escore a partir do baseline até a semana 12 – média (IC 95%)</u> Deutetrabenazina: -4,4 (-5,3 a -3,6) Placebo: -1,9 (-2,8 a -1,1) Diferença entre os tratamentos – média (IC 95%): -2,5 (-3,7 a -1,3); p-valor<0,001 Diferença entre os tratamentos na variação percentual da TMC – percentual (IC 95%): -21% (-30% a -11%); p-valor<0,001	<u>Variação média a partir do baseline até a semana 8 (DP)</u> Rollover: -4,4 (3,1) Switch: -2,1 (3,3) <u>Variação média a partir da semana 8 até a semana 145 (DP)</u> Todos os indivíduos: -0,5 (5,2)	-
Escore motor total (um item da UHDRS)	<u>Variação a partir do baseline até a semana 12 (IC 95%)</u> Deutetrabenazina: -7,4 (-9,1 a -5,6) Placebo: -3,4 (-5,1 a -1,6) Diferença média entre os tratamentos – (IC 95%): -4,0 (-6,5 a -1,5); p-valor=0,002	<u>Variação média a partir do baseline até a semana oito (DP)</u> Rollover: -7,1 (7,3) Switch: -2,4 (8,7) <u>Variação média a partir da semana oito até a semana 145 (DP)</u> Todos os indivíduos: 8,2 (11,9)	-
PGIC	<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	-	-
CGIC	<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	-	-
Subescala capacidade física(SF-36)	<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	-	-
Segurança	<u>EAs que levaram redução de dose – n (%)</u> Deutetrabenazina: 3 (6,7) Placebo: 3 (6,7) <u>EAs graves – n (%)</u>	<u>EAs – taxa de incidência ajustada por exposição (número de EAs/pessoas-ano)</u> Deutetrabenazina (FIRST-HD): 4,32 (27/6,2) Placebo (FIRST-HD): 4,65 (27/5,8)	<u>EAs – n (%)</u> Deutetrabenazina: 54 (64,3) Placebo: 27 (60,0) <u>EAs que levaram a redução de dose – n (%)</u>

Autor, data	Frank, 2016	Frank, 2022	Frank, 2024
	Deutetrabenazina: 1 (2,2)	Rollover (extensão): 2,57 (76/29,6)	Deutetrabenazina: 6 (7,1)
	Placebo: 1 (2,2)	Switch (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)
		Rollover (extensão): 0,13 (20/151,4)	
		Switch (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)	
		Rollover (extensão): 0,10 (16/161,0)	
		Switch (extensão): 0,09 (7/79,9)	

Legenda: 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.

A avaliação do risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança foram realizadas pelo demandante com a ferramenta da Cochrane RoB-2 (*Risk of Bias 2*), sendo considerado todos de baixo risco de viés, conforme Figura 10.

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	●	●	●	●	●	●	
First-HD	Deutetrabenazina	Placebo	Segurança	1	●	●	●	●	●	●	
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Figura 10. Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante.

A certeza da evidência do ensaio clínico randomizado incluídos foi avaliada com a metodologia GRADE pelo demandante para comparação da deutetrabenazina e o placebo, sendo em relação aos desfechos de eficácia e de segurança, a certeza da evidência classificada como alta (Quadro 10), não sendo penalizado pelo demandante o risco de viés e a imprecisão dos desfechos de desfechos subjetivos e autorrelatados, a utilização de um subconjunto do questionário de qualidade de vida (SF-36).

Quadro 10. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante.

Deutetrabenazina comparado a placebo para tratar adultos com coreia associada à Doença de Huntington.

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

APÊNDICE 2- Estratégia de busca elaborada pelos pareceristas

Quadro 11. Estratégia de busca dos pareceristas.

Data	Base de dados	Estratégia	Resultado
16/10/2025	Medline via Pubmed	("huntington disease"[MeSH Terms] OR "huntington disease"[Title/Abstract] OR "HD"[Title/Abstract] OR "Huntington's Chorea"[Title/Abstract] OR "Huntington Chorea"[Title/Abstract] OR "Chorea"[Title/Abstract] AND ("deutetrabenazine"[Title/Abstract] OR "SD-809"[Title/Abstract] OR "Austedo"[Title/Abstract]))	174
16/10/2025	EMBASE	('Huntington chorea'/exp OR 'huntington disease':ti,ab,kw OR 'hd':ti,ab,kw OR 'huntington's chorea':ti,ab,kw OR 'huntington chorea':ti,ab,kw OR 'chorea':ti,ab,kw AND ('deutetrabenazine':ti,ab,kw OR 'sd-809':ti,ab,kw OR 'austedo':ti,ab,kw) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR 'clinical trial':dtype)	250
16/10/2025	Cochrane library	((MeSH descriptor: [Huntington Disease] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Chorea] explode all trees)) AND (Deutetrabenazine OR SD-809 OR austedo)	8
16/10/2025	LILACS	mh:((mh:(huntington disease)) OR (huntington disease) OR (hd) OR (huntington's chorea) OR (chorea) AND (detetrabenazine) OR (sd-809) OR (austedo)) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	129
Total			561

APÊNDICE 3- Fluxograma PRISMA elaborado pelos pareceristas

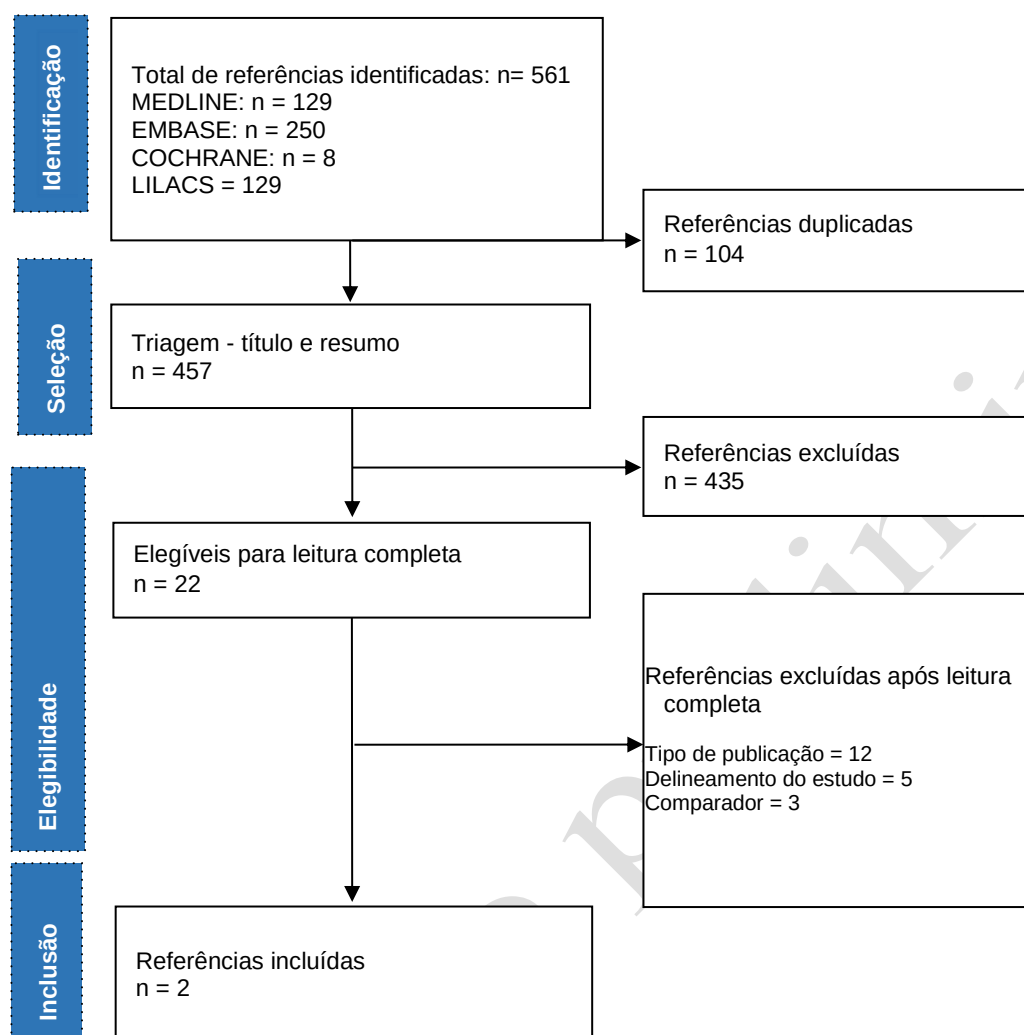


Figura 11 - Fluxograma Prisma



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136