



Brasília, DF | Março de 2026

Relatório de Recomendação

Medicamento

Dicloridrato de pramipexol para doença de Parkinson
idiopática em fase inicial ou avançada

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

Instituto Vértice

Andréa da Silva Dourado

Isandra de Oliveira Meirelles Martins

Renato Rocha Martins

Daniela Oliveira de Melo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Tháís Conceição Borges - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Patentes

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Nayra Thamires Alves Ramos - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Relatório preliminar

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. 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 e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

TABELAS

Tabela 1 - Comparação dos resultados de adesão ao tratamento entre LP e LI.....	48
Tabela 2 - Comparação dos resultados de qualidade de vida entre LP e LI	48
Tabela 3 - Resultados de segurança gerais e de análises de subgrupo entre pramipexol LP e pramipexol LI.....	50
Tabela 4 - Dose diária total para tratamento de indução da doença Parkinson com pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata	60
Tabela 5 - Preço unitário do pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata utilizadas pelo demandante.....	60
Tabela 6 - Resultado da análise de custo minimização realizada pelo demandante	61
Tabela 7 - Preço unitário do pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata utilizadas nas análises adicionais do parecerista	62
Tabela 8 - Resultado da atualização da análise de custo-minimização realizada pelo parecerista	63
Tabela 9 - Resultados da análise de sensibilidade determinística realizada pelo parecerista	63
Tabela 10 - População elegível da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante	65
Tabela 11. Participação de mercado da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante	66
Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário baseada em análise de mercado apresentada pelo demandante	66
Tabela 13. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo apresentado pelo demandante ..	67
Tabela 14. População com doença de Parkinson elegível para o tratamento com pramipexol.....	68
Tabela 15. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário do parecerista	69
Tabela 16. Resultados da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista.....	69
Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista	70

QUADROS

Quadro 1 - Sinais de alerta (red flags) para diagnóstico diferencial segundo a MDS	14
Quadro 2 - Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da doença de Parkinson	16
Quadro 3 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia	17
Quadro 4 - Medicamentos com registro ativo na ANVISA com a tecnologia demandada	18
Quadro 5 – Preço proposto por custo unitário	18
Quadro 6 – Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante	19
Quadro 7 - Pergunta de pesquisa ajustada pelo parecerista	24
Quadro 8 - Motivos de inclusão e exclusão dos estudos selecionados pelo demandante	26
Quadro 9 – Características principais dos estudos selecionados na revisão sistemática	28
Quadro 10 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 dos desfechos mudança no escore da UPDRS e taxa de respondedores nos ECRs.....	31
Quadro 11 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 do desfecho adesão nos ECRs.....	34
Quadro 12 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 do desfecho qualidade de vida nos ECRs.....	35
Quadro 13 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 dos desfechos tempo on e tempo off nos ECRs.....	37
Quadro 14 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 dos desfechos de segurança nos ECRs.....	39
Quadro 15 - Avaliação das revisões sistemáticas incluídas pelo parecerista pelo AMSTAR-2.....	42
Quadro 16 – Avaliação da certeza das evidências da comparação do efeito de pramipexol LP e pramipexol LI de acordo com o NATS.....	53
Quadro 17 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS.....	58

Quadro 18 - Parâmetros do modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante e comentários do parecerista	64
Quadro 19: Medicamentos potenciais para o tratamento doença de Parkinson idiopática.	72

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos pelo demandante	21
Figura 2 - Classificação da qualidade da evidência dos estudos clínicos randomizados e da revisão sistemática com metanálise feita pelo demandante.....	23
Figura 3 - Classificação da qualidade da evidência da revisão sistemática com metanálise em rede feita pelo demandante	23
Figura 4 - Fluxograma de seleção de estudos.....	26
Figura 5 - Área sob a curva de classificação cumulativa para as intervenções comparadas com base em UPDRS III	44
Figura 6 - Efeito do pramipexol LP versus pramipexol LI na pontuação subtotal da UPDRS Parte II + III	45
Figura 7 - Efeito do pramipexol LP versus pramipexol LI na taxa de respondedores para CGI-I.....	46
Figura 8 - Efeito do pramipexol LP versus pramipexol LI na taxa de respondedores para PGI-I.....	46
Figura 9 - Área sob a curva de classificação cumulativa para as intervenções comparadas com base em eventos adversos relacionados ao tratamento	51
Figura 10 - Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista	64
Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista	71

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO.....	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2	Tratamento recomendado.....	15
4.2.1	Sintomas leves com ou sem prejuízo funcional	15
4.2.2	Prevenção de flutuações motoras e discinesias.....	15
4.2.3	Fase avançada da doença e tratamento de flutuações motoras	15
4.2.4	Esquemas de administração.....	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1.	Preço proposto para incorporação.....	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista	19
6.2.	Análise de evidências realizada pelo NATS	24
6.3.	Risco de viés dos estudos incluídos pelo NATS	31
6.4.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	43
	Mudança no escore da UPDRS	43
6.5.	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	50
6.6.	Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS	52
6.7.	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	57
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	58
7.1	Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo demandante.....	58
7.2	Análises adicionais realizadas pelos pareceristas.....	61
7.3	Impacto orçamentário	64
7.4	Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....	65
7.5	Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS.....	67
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	71
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	74
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	77
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	78
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	79
14.	REFERÊNCIAS	81
	Apêndice 1	87
	Apêndice 2	89

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação de dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada para o tratamento de doença de Parkinson idiopática em fase inicial ou avançada, demandada pela Eurofarma Laboratórios S.A. Este relatório foi elaborado pelo Instituto Vértice em colaboração com a Secretaria Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dicloridrato de pramipexol, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada (LP) nas apresentações de 0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg.

Indicação: Doença de Parkinson idiopática em fase inicial ou avançada.

Demandante: Eurofarma Laboratórios S.A.

Introdução: A doença de Parkinson idiopática (DPI) é uma condição neurodegenerativa progressiva e crônica caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro, gerando escassez de dopamina. O tratamento visa o controle sintomático da doença, redução da incapacidade funcional e melhora na qualidade de vida. Entre os medicamentos previstos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Parkinson, está o dicloridrato de pramipexol – agonista dopaminérgico recomendado para controle de sintomas leves e prevenção de flutuações motoras e discinesias causadas pela DPI. Atualmente, o dicloridrato de pramipexol está disponível no Sistema Único de Saúde na formulação de liberação imediata (LI), com esquema de tratamento de indução e manutenção e posologia dividida em três doses diárias. Apesar de não ser disponibilizado no SUS, o dicloridrato de pramipexol na formulação de liberação prolongada (LP) possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária e prevê a utilização do medicamento apenas uma vez ao dia, podendo ser uma alternativa ao medicamento já previsto no PCDT.

Pergunta: O dicloridrato de pramipexol LP é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com DP quando comparado ao dicloridrato de pramipexol de LI?

Evidências clínicas: Foi conduzida uma atualização da revisão sistemática proposta pelo demandante para sintetizar as evidências que avaliaram a eficácia e segurança do dicloridrato de pramipexol LP em comparação ao dicloridrato de pramipexol LI para o tratamento da DPI. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library e LILACS (via BVS) em 16 de dezembro de 2025, resultando em 1.376 publicações. Foram incluídos oito estudos clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram o dicloridrato de pramipexol LP a partir dos desfechos de interesse. A evidência clínica analisada demonstra que o dicloridrato de pramipexol LP apresenta eficácia e segurança comparáveis à formulação LI no tratamento de pacientes com DPI. Ambas as formulações proporcionaram melhora clínica semelhante nos sintomas motores e funcionalidade, taxa de respondedores, qualidade de vida e adesão, sem diferença estatística significativa e com certeza no conjunto de evidências variando entre baixa e muito baixa. Da mesma forma, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de segurança, incluindo eventos adversos totais, eventos relacionados ao tratamento e descontinuação relacionada ao tratamento, que apresentaram certeza de evidência moderada.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, na perspectiva do SUS, para estimar a diferença de custo de tratamento do dicloridrato de pramipexol de LP em relação ao dicloridrato de pramipexol de LI para o tratamento de pacientes com DPI. Foram realizados ajustes e análises adicionais no modelo proposto pelo demandante, assumindo o pressuposto de equivalência de efetividade e segurança entre as intervenções comparadas. Assim, foi realizada uma análise de custo-minimização sob perspectiva do SUS considerando o horizonte temporal de um ano. Foram avaliados dois cenários em função do custo do dicloridrato de pramipexol LP – o primeiro (Cenário 1) com custo de tratamento baseado no preço proposto pelo demandante e o segundo (Cenário 2) baseado no preço praticado em compras públicas segundo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF). Para o Cenário 1, o custo incremental anual do esquema de tratamento de indução e manutenção foi de R\$ 1.280,90 e R\$ 1.308,73, respectivamente. Em contrapartida, o custo incremental estimado para o Cenário 2 foi de R\$ 922,99 para o esquema de tratamento de indução e de R\$ 937,45 para o esquema de tratamento de manutenção. Os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo de tratamento com o dicloridrato de pramipexol LP de 1,5mg, a dose média e o custo de tratamento com o dicloridrato de pramipexol LI de 1mg.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário da incorporação do dicloridrato de pramipexol LP para o tratamento de pacientes com DPI sob perspectiva do SUS. A população elegível foi calculada pelo método de demanda aferida com base na projeção do número de usuários de medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson segundo dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) para os anos de 2017 a 2025. Foram avaliados dois cenários em função do custo do dicloridrato de pramipexol LP – o primeiro (Cenário 1) com

custo de tratamento baseado no preço proposto pelo demandante e o segundo (Cenário 2) baseado no preço praticado em compras públicas segundo DAF. Foi considerada uma difusão da tecnologia iniciando em 5% no primeiro ano e chegando em 60% em 2030. Para o Cenário 1, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 5.714.360,22 em 2026 e de R\$ 72.160.407,66 em 2030 – correspondendo a um impacto orçamentário de R\$ 178.065.624,00 em cinco anos. No Cenário 2, o impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 128.310.558,43.

Recomendações internacionais: Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando os termos para a busca “pramipexol” ou “pramipexole”. Não foram encontrados documentos específicos ou informações que endossam sobre o uso do dicloridrato de pramipexol LP para o tratamento da DPI, nas agências: *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ – Estados Unidos)*, *Canada’s Drug Agency (CDA-AMC – Canadá)*, *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC – México)* e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU – Suécia)*. O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e o *Haute Autorité de Sante (HAS)* indicam a utilização de agonistas dopaminérgicos para o tratamento da doença de Parkinson, enquanto o *Scottish Medicines Consortium (SMC)* recomenda especificamente o dicloridrato de pramipexol LP para o tratamento dos sinais e sintomas da DPI durante todo o curso da doença.

Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Foram detectadas cinco tecnologias potenciais para o tratamento da DPI. São elas: buntanetap, inibidor da huntingtina, inibidor da síntese de beta-amiloide, inibidor da proteína de ligação ao DNA TAR 43, inibidor da sinucleína alfa e inibidor da proteína Tau; HRG-2010, com mecanismo de ação não elucidado; prasinezumabe, inibidor de sinucleína alfa; solengepras, agonista do receptor-6 acoplado à proteína G; tavapadon, agonista parcial do receptor de dopamina D1 e D5. Todas as tecnologias localizadas ainda estão em fase 3 de pesquisa clínica.

Considerações finais: O dicloridrato de pramipexol LP demonstra eficácia e segurança comparáveis ao dicloridrato de pramipexol na formulação de LI, já disponível no SUS. Na análise realizada, ambos apresentaram semelhança nos desfechos de melhora clínica nos sintomas motores e funcionalidade, taxa de respondedores, qualidade de vida adesão e segurança, sem diferença estatística significativa. Na análise de custo-minimização, que assumiu a equivalência das intervenções comparadas, ambos cenários avaliados demonstram custo incremental semelhante, variando de R\$ 922,99 a R\$ 1.280,90 para o tratamento de indução e de R\$ 937,45 a R\$ 1.308,73 para o tratamento de manutenção. Com a incorporação do dicloridrato de pramipexol LP, foram estimados impactos orçamentários de R\$ 178.065.624,00 (Cenário 1) e de R\$ 128.310.558,43 (Cenário 2) em cinco anos, a depender do custo de tratamento.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 5/2026 esteve aberta no período de 05 a 14/01/2026 e não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. No relato, a participante informou que foi diagnosticada com doença de Parkinson em 2021, durante a pandemia de Covid-19, período que dificultou a consolidação do diagnóstico. Inicialmente, fazia uso de levodopa associada à benserazida. Após apresentar cefaleias decorrentes do tratamento, foi indicado também o uso do dicloridrato de pramipexol. A paciente relatou que a combinação dos medicamentos resultou em melhora significativa do quadro, com recuperação de movimentos antes comprometidos, maior disposição e melhora da autonomia, mobilidade e qualidade do sono. Informou ainda que utiliza o medicamento três vezes ao dia e que, embora perceba retorno temporário dos sintomas no final ao efeito de cada dose, o tratamento trouxe impacto positivo na qualidade de vida. Destacou também que o custo do dicloridrato de pramipexol representava impacto financeiro relevante, posteriormente reduzido após acesso ao medicamento pela farmácia de alto custo do estado do Rio de Janeiro.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O plenário discutiu aspectos produtivos, concorrenciais e econômicos entre as formulações de pramipexol. Abordou-se a produção nacional via Parceria para Desenvolvimento Produtivo (PDP) pela Farmanguinhos/Fiocruz com IFA nacional da formulação de liberação imediata (LI), enquanto destacou-se a utilização de IFA distinto (forma monoidratada) e concentração de oferta de mercado para a formulação de liberação prolongada (LP), acarretando em uma possível limitação da concorrência no curto prazo e redução do poder de negociação do SUS. No contexto clínico, abordou-se a semelhança de eficácia e segurança entre as formulações LP e LI, e a comodidade posológica da formulação de liberação prolongada, sendo valorada como um benefício operacional. Discutiu-se, economicamente, o elevado impacto orçamentário e os custos incrementais, a partir da atualização dos parâmetros de preço empregados nas análises. Adicionalmente, ressaltou-se o fato do preço proposto para a formulação LP estar acima

de valores observados em compras públicas, o que fragiliza a racionalidade econômica da incorporação em um contexto sem ganho clínico e com alto impacto financeiro. Ainda, salientou-se a necessidade de apresentação de medidas de mitigação do impacto orçamentário, como a redução de preço, por parte do demandante. Diante da ausência de superioridade clínica da formulação de liberação prolongada em relação à liberação imediata, do alto impacto econômico e das incertezas no cenário de suprimento, os membros do comitê votaram desfavorável à incorporação do pramipexol de liberação prolongada para o manejo da doença de Parkinson idiopática.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de março de 2026, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de dicloridrato de pramipexol LP para tratamento de DPI em fase inicial ou avançada. A recomendação foi justificada pelo alto impacto orçamentário incremental frente ao preço praticado com dicloridrato de pramipexol de liberação imediata pelo acordo de cooperação entre a Fiocruz e o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Parkinson idiopática (DPI) é uma condição neurodegenerativa progressiva e crônica, sendo o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum e uma das principais causas de incapacidade em nível global (1–3). Sua origem está na morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro, o que gera uma escassez de dopamina, um neurotransmissor fundamental para que o cérebro coordene os movimentos do corpo de forma fluida (1,4). No nível celular, a doença é caracterizada pelo acúmulo de corpos de Lewy, que são depósitos tóxicos de uma proteína chamada α -sinucleína que induz à falha da transmissão sináptica e à morte neuronal progressiva (5).

A progressão da DPI segue o modelo de Braak, que mapeia o avanço da patologia no sistema nervoso: nos estágios 1 e 2, a lesão concentra-se em áreas que controlam o olfato e o sono, justificando sintomas que surgem antes dos problemas motores (4). O diagnóstico clínico ocorre tipicamente quando a doença atinge os estágios 3 e 4, momento em que a degeneração chega à substância negra e provoca o parkinsonismo, definido pela combinação de lentidão de movimentos (bradicinesia) com tremor de repouso ou rigidez muscular (4,6).

Em termos epidemiológicos, a incidência global em pessoas com 40 anos ou mais é estimada em 37,55 casos por 100.000 pessoas-ano em mulheres e 61,21 em homens, com os riscos aumentando drasticamente após os 80 anos (7). No Brasil, a incidência é de aproximadamente 31 novos casos por 100.000 pessoas ao ano (8). A prevalência nacional estimada para 2030 é de cerca de 340.000 pacientes (9). Um estudo local indicou uma prevalência de 3,3% entre indivíduos com mais de 64 anos, evidenciando que a carga da doença acompanha o envelhecimento populacional (10).

O diagnóstico da DPI é eminentemente clínico e fundamentado nos critérios da *Movement Disorder Society* (MDS), que estabelecem como pré-requisito a presença de parkinsonismo, definido pela combinação obrigatória de bradicinesia com tremor de repouso ou rigidez muscular (6). Para confirmar a patologia e diferenciá-la de outras condições, o médico avalia critérios de suporte (que reforçam o diagnóstico típico, como a resposta acentuada à levodopa) e monitora a presença de sinais de alerta (*red flags*) ou critérios de exclusão, que sugerem que a causa do parkinsonismo pode não ser a DPI típica (6).

Clinicamente, os pacientes são estratificados em três subtipos distintos, ordenados pela sua frequência na população diagnosticada: o subtipo de predominância motora leve, que apresenta evolução lenta e abrange a maioria dos casos (49% a 53%); o subtipo intermediário, que acomete entre 35% e 39% dos indivíduos; e o subtipo maligno difuso, que atinge de 9% a 16% dos pacientes e é caracterizado por sintomas motores graves, declínio cognitivo precoce e maior resistência ao tratamento (4). A presença dos sinais de alerta detalhados no **Quadro 1** é o principal indicativo de que o paciente pode não pertencer a esses grupos típicos de DPI (6).

Quadro 1 - Sinais de alerta (*red flags*) para diagnóstico diferencial segundo a MDS

Sinal de alerta	Descrição clínica
Progressão rápida da marcha	Necessidade de uso regular de cadeira de rodas nos primeiros 5 anos de doença
Disfunção autonômica grave	Hipotensão ortostática ou incontinência urinária precoces (nos primeiros 5 anos)
Quedas recorrentes	Mais de uma queda anual por desequilíbrio nos primeiros 3 anos de sintomas
Disfunção bulbar precoce	Disfonia, disartria ou disfagia grave nos primeiros 5 anos de evolução
Ausência de progressão	Sinais motores estáveis por 5 anos ou mais, sem relação com o tratamento

Fonte: adaptado do PCDT de Doença de Parkinson, 2024 (11)

Com a progressão para o estágio avançado, surgem as flutuações motoras, onde a resposta ao medicamento torna-se instável (12). O fenômeno *wearing-off* ocorre quando o efeito da dose encurta, e o paciente alterna entre o "Tempo *on*" (período de bom controle dos sintomas e funcionalidade) e o "Tempo *off*" (retorno súbito da lentidão e rigidez) (13). Complicações motoras atingem cerca de 80% dos pacientes jovens após cinco anos de tratamento.

A gravidade e a resposta terapêutica são medidas pela escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), que integra a perspectiva funcional do paciente (Parte II - atividades diárias) com a avaliação objetiva do médico (Parte III - exame motor) (14,15). Complementarmente, as escalas *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I), respondida pelo médico, e *Patient Global Impression - Improvement* (PGI-I), respondida pelo paciente, avaliam a taxa de respondedores, sendo considerados respondedores aqueles com melhora "muito" ou "muitíssimo" acentuada (16–18).

A DPI impõe um severo impacto negativo na qualidade de vida, com prejuízos funcionais e psicossociais comparáveis aos observados em pacientes com câncer e depressão (19). Esse declínio está intrinsecamente ligado à perda de autonomia e à redução da independência funcional, o que compromete a autoimagem e a autoestima do paciente, resultando frequentemente em estigma e isolamento social (20,21).

Sintomas não motores que afetam o paciente, como ansiedade (31%), depressão (22,9%), apatia (40%) e fadiga (50%), são altamente prevalentes (22–25). A ocorrência dessas condições, somada à crescente dependência física em estágios avançados, contribui diretamente para o fardo psicológico e para sobrecarga física e emocional significativa dos cuidadores, que frequentemente relatam sentimento de impotência e frustração (26).

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), entre 2008 e 2020, foram registradas 11.369 hospitalizações por DPI, com a mortalidade no período totalizando mais de 43 mil óbitos (27). O gasto total com internações entre 2016 e 2020 superou 19 milhões de reais (28).

4.2 Tratamento recomendado

A abordagem terapêutica da DP é pautada pelo controle sintomático para reduzir a incapacidade funcional e melhorar a qualidade de vida, visto que ainda não existem tratamentos curativos ou modificadores do curso da doença (1). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de DP, publicado em 2024, o tratamento deve ser iniciado preferencialmente no diagnóstico e torna-se obrigatório quando os sintomas parkinsonianos resultam em incapacidade funcional, como descrito nos tópicos abaixo (11).

4.2.1 Sintomas leves com ou sem prejuízo funcional

Nesta fase inicial, os medicamentos recomendados em monoterapia são a levodopa (associada a carbidopa ou benserazida), os agonistas dopaminérgicos (pramipexol) e a rasagilina. A levodopa é habitualmente administrada com intervalos de cinco a três horas durante o dia, preferencialmente uma hora antes ou depois das refeições para otimizar sua absorção (4).

Como alternativas para o controle de sintomas iniciais de rigidez e tremor, especialmente em pacientes jovens, podem ser utilizados anticolinérgicos como o triexifenidil e o biperideno, embora seu uso seja limitado por eventos adversos cognitivos (11). A amantadina também figura como opção, embora com evidências menos conclusivas nesta fase (11).

O aumento de dose da levodopa ou do pramipexol, bem como a associação de dois ou mais medicamentos com mecanismo de ação diferentes, pode ser considerado em caso de falta de controle de sintomas devido à progressão da doença.

4.2.2 Prevenção de flutuações motoras e discinesias

As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens após cinco anos de tratamento, sendo proporcionais à dose de levodopa e ao tempo de doença (12). Para indivíduos abaixo de 70 anos e sem déficit cognitivo, a estratégia preferencial é iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos (pramipexol) para adiar a introdução da levodopa ou o aumento de sua dose, retardando assim o aparecimento de flutuações motoras e discinesias (11). Para pacientes acima de 70 anos ou com múltiplas comorbidades, a levodopa permanece como a escolha inicial (11).

4.2.3 Fase avançada da doença e tratamento de flutuações motoras

Com a progressão da degeneração neuronal, a resposta medicamentosa decresce e surgem complicações como os fenômenos *wearing-off* e *on-off* (29). O manejo clínico exige ajustes posológicos ou a terapia combinada, associando-se à levodopa medicamentos como pramipexol, rasagilina ou entacapona (11). Para o controle específico de discinesias, a amantadina é recomendada como a opção mais eficaz. Em casos selecionados de falha no controle motor com terapia medicamentosa otimizada, o implante de estimulador cerebral profundo pode ser considerado (11).

4.2.4 Esquemas de administração

Os esquemas de administração dos medicamentos estão representados no

Quadro 2.

Quadro 2 - Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da doença de Parkinson

Medicamento	Fase inicial	Fase avançada	Posologia
Levodopa + benserazida	x	x	A dose recomendada é de 200/50 mg por dia, dividida em pelo menos duas administrações. As doses vão sendo ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600-750 mg/dia de levodopa. Dependendo da tolerância e resposta clínica a dose pode ser aumentada até o máximo de 2.000 mg/dia.
Levodopa + carbidopa	x	x	A dose inicial recomendada é de 250/25 mg por dia, dividida em pelo menos duas administrações. A dose máxima recomendada de levodopa é de 2.000 mg/dia.
Pramipexol	x	x	Inicial: 0,375 mg/dia, subdividida em três doses diárias, e deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias. Se houver necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg/dia (aumento sucessivo para 0,75mg; 1,5mg; 2,25mg; 3,0mg; e 4,5 mg/dia); Manutenção: a dose individual deve situar-se no intervalo entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia.
Rasagilina	x	x	1 mg ao dia.
Amantadina	x	x	A dose comum é de 100 mg, de 12/12 horas, quando usada isoladamente. Em indivíduos portadores de outras doenças sérias associadas, ou em pacientes que estejam recebendo outros medicamentos anti-parkinsonianos, a dose inicial deve ser de 100 mg/dia e pode ser aumentada para 200 mg/dia (100 mg de 12/12 horas), se necessário, após observação do quadro. Alguns pacientes que não respondem à dose de 200 mg/dia podem se beneficiar de um aumento até 400 mg/dia em doses divididas (200 mg de 12/12 horas).
Entacapona		x	Administra-se um comprimido de 200 mg com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. A dose máxima recomendada é de 200 mg 10 vezes por dia, isto é, 2 g de entacapona.
Triexifenidil	x	x	A dose inicial recomendada é de 0,5 mg a 1 mg, 2 vezes/dia, com incrementos a cada 3-5 dias até atingir 2 mg, três vezes/dia. A dose máxima diária é de 15 mg/dia, mas a maioria dos pacientes se beneficia com esquemas de até 10 mg/dia.

Biperideno	x	x	A dose terapêutica situa-se entre 2 mg/dia e 8 mg/dia, iniciando com 1 mg, duas vezes/dia.
-------------------	---	---	--

Fonte: adaptado do PCDT de Doença de Parkinson, 2024 (11)

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Dicloridrato de pramipexol monoidratado de liberação prolongada é um agonista dopaminérgico. O demandante registrou o medicamento Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em fevereiro de 2016 (30). As informações técnicas do medicamento estão detalhadas no **Quadro 3**.

Quadro 3 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dicloridrato de pramipexol monoidratado
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento dos sinais e sintomas da DPI, podendo ser usado como monoterapia (sem levodopa) ou associado à levodopa.
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento de pacientes com DPI.
Posologia e forma de administração	Os comprimidos devem ser tomados uma vez ao dia, respeitando o mesmo horário. Tratamento inicial: aumento gradual a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia, sendo aumentada a cada 5 a 7 dias, desde que o paciente não apresente reações adversas intoleráveis. Tratamento de manutenção: a dose individual deve situar-se no intervalo entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia.
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula.
Cuidados e precauções	Pacientes com insuficiência renal, alucinações e comportamento anormal, pacientes com distúrbios psicóticos, manifestação súbita de sono e sonolência, hipotensão postural, distonia, descontinuação do tratamento para a DPI, síndrome da abstinência medicamentosa, melanoma, medicamento remanescente nas fezes, mania e delírio, efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas, gravidez, lactação e fertilidade.
Eventos adversos	<p>Reações muito comuns: tontura, discinesia, sonolência, náusea.</p> <p>Reações comuns: comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, cefaleia, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, constipação, vômito, fadiga, edema periférico, perda de peso incluindo perda de apetite.</p> <p>Reações incomuns: pneumonia, compulsão por compras, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranoia, jogo patológico, inquietação, amnésia, hiperkinesia, início súbito do sono, síncope, dispneia, soluços, hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea (<i>rash</i>), aumento de peso.</p> <p>Reação rara: mania.</p>

	Reações com frequência desconhecida: secreção inadequada do hormônio antidiurético, compulsão alimentar, hiperfagia, falência cardíaca, torcicolo anterior (antecolo), e a síndrome de abstinência medicamentosa (síndrome de abstinência de agonista da dopamina).
Patentes vigentes	Até o momento, não foram identificadas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). *Para mais informações, consultar o apêndice 2.

Fonte: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa, última atualização em 16/12/2025 (31)

Em consulta ao site da Anvisa foram identificados outros fabricantes da tecnologia demandada com registros ativos (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Medicamentos com registro ativo na ANVISA com a tecnologia demandada

Empresa detentora	Nome comercial	Registro	Apresentação
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.	Stabil XR	105730165	Comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg e 1,50 mg, em embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos.
Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA	Quera LP	102980450	Comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg e 1,50 mg, em embalagem contendo 30 comprimidos.
Supera Farma Laboratórios S.A.	Minérgi	103720249	Comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg e 1,50 mg, em embalagem contendo 5, 10 ou 30 comprimidos.
Eurofarma Laboratórios S.A.	Pisa CR	100431174	Comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg e 1,50 mg, em embalagem contendo 30 comprimidos.

5.1. Preço proposto para incorporação

O demandante apresentou o preço proposto por custo unitário de cada apresentação e calculou um desconto de 39,33% para todas as apresentações em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com alíquota de 18% de imposto, constante na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado (32) (**Quadro 5**).

Em uma busca realizada no Painel de Preços da Saúde foram identificados registros de compras públicas da formulação de liberação prolongada, cujo fabricante era a Eurofarma Laboratórios S.A, com preços abaixo do PMVG 18% (33). Portanto, o desconto real deveria ser calculado sobre o preço praticado.

Em relação a mediana de preços praticados, os descontos são menores para as apresentações de 0,75 mg, e 1,5 mg, e maior para a apresentação de 0,375 mg.

Quadro 5 – Preço proposto por custo unitário

Apresentação	PMVG 18% ¹	Mediana de preços em compras públicas ²	Preço proposto ³
0,375 mg	R\$ 1,85	R\$ 1,47	R\$ 1,12
0,75 mg	R\$ 3,46	R\$ 2,37	R\$ 2,10
1,5 mg	R\$ 6,93	R\$ 3,70	R\$ 4,21

Fonte: 1) Lista CMED de janeiro/2025 (32); 2) Painel de Preços da Saúde, entre 2020 e 2025 (33); 3) material do demandante

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desse relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a eficácia e segurança do dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada (LP) para o tratamento de adultos com doença de Parkinson idiopática em fase inicial ou avançada, visando avaliar a sua incorporação de uso no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação:

Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com DPI quando comparado ao cloridrato de pramipexol de liberação imediata (LI)?

O detalhamento da pergunta é apresentado no **Quadro 6**.

Quadro 6 – Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante

População	Pacientes adultos com doença de Parkinson idiopática em fase inicial ou avançada.
Intervenção (tecnologia)	Pisa CR (cloridrato de pramipexol LP) em monoterapia ou terapia combinada.
Comparador	Cloridrato de pramipexol LI em monoterapia ou terapia combinada.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: mudança no escore da <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (UPDRS), taxa de respondedores (<i>Clinical Global Impression–Improvement</i> - CGI-I e <i>Patient Global Impression–Improvement</i> - PGI-I), "tempo on" e "tempo off". Qualidade de vida relacionada à saúde Adesão Segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: dossiê do demandante.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, estratégias de busca foram aplicadas nas bases 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 manuais em referências de artigos incluídos também foram realizadas.

As buscas ocorreram até dezembro de 2024. Não foram utilizados limites de data e idioma. Os estudos foram selecionados a partir da adoção de critérios de elegibilidade descritos a seguir:

- Critérios de inclusão:
 - Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase III;
 - Incluindo pacientes adultos com DPI em uso de pramipexol LP;
 - Em comparação direta ou indireta com cloridrato de pramipexol LI.
- Critérios de exclusão:
 - Estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos clínicos de fase I ou II, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais);
 - Estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica;
 - ECRs com menos de 50 pacientes em cada braço de tratamento.

Em relação à pergunta de pesquisa apresentada pelo parecerista, a população e o comparador foram considerados pois seguem as recomendações de uso de dicloridrato de pramipexol no PCDT de DP de 2025. Sobre a descrição dos desfechos, as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos recomendam evitar o uso de termos gerais como “segurança”. Os desfechos precisam ser de mensuração objetiva, como eventos adversos relacionados ao tratamento.

A **Figura 1** apresenta o fluxograma PRISMA de seleção dos estudos pelo demandante.

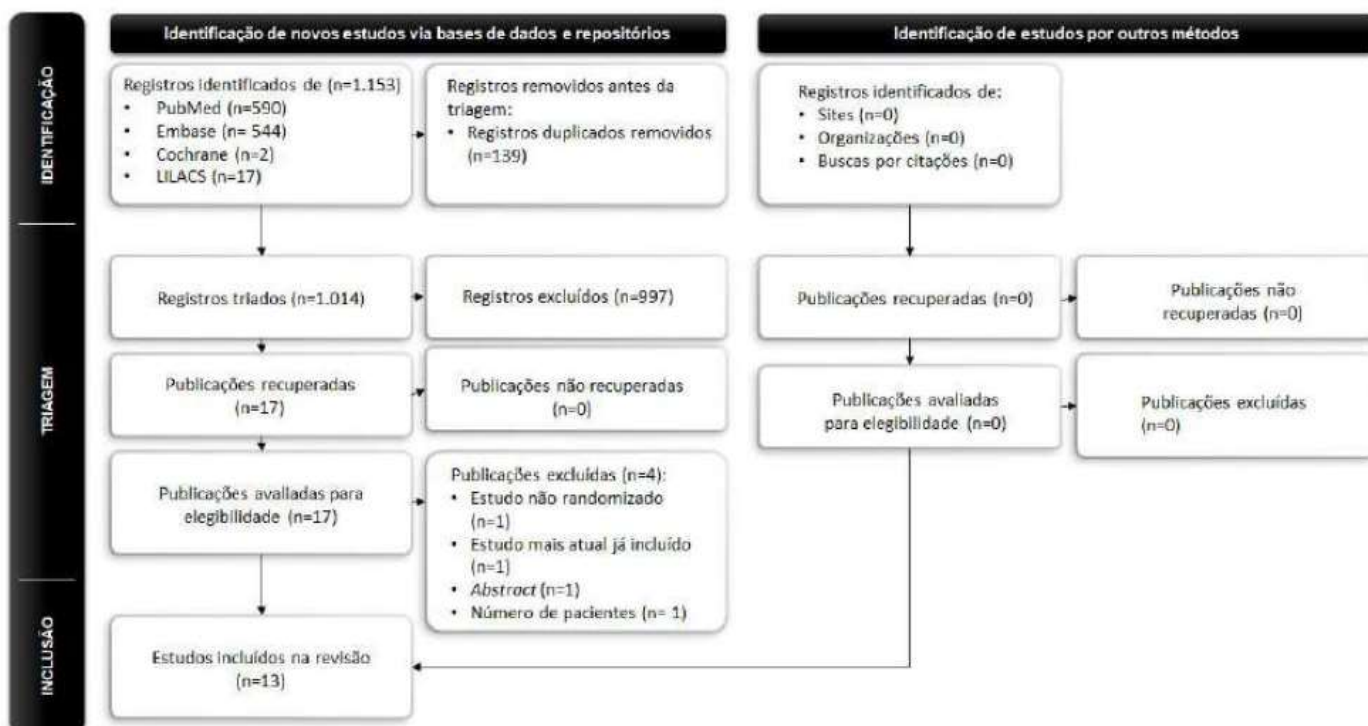


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos pelo demandante
 Fonte: dossiê do demandante (pág. 50)

Foram selecionadas 13 publicações, sendo três revisões sistemáticas com metanálise (RSMA), seis ECRs, dois estudos de extensão e duas análises *post hoc*. Porém, há divergência entre os desenhos de estudo estabelecidos na PICO e os estudos incluídos pelo parecerista.

Um dos critérios de exclusão adotados foi o delineamento de estudo observacional, no entanto o demandante incluiu um estudo observacional retrospectivo (34) e estudos de extensão *open-label* sem comparador (35,36), com características de desenho de estudo observacional. Além disso, alguns estudos não apresentavam desfechos estabelecidos na PICO como preferência de pacientes pela formulação (35), ou eram sub-análises de resultados de outros estudos incluídos (34,37).

A inclusão de sub-análises na revisão sistemática é uma limitação metodológica importante por gerar duplicação da evidência. Por se basearem nos resultados de ECRs já incluídos, os mesmos pacientes seriam contados duas vezes, o que pode alterar artificialmente o resultado de avaliação de eficácia e segurança do tratamento.

O demandante descreveu separadamente cada um dos estudos sem levar em consideração a hierarquia de evidências e priorizar a inclusão de revisões sistemáticas com escopo amplo de desfechos de interesse e boa qualidade metodológica (38). Com isso, os resultados dos estudos foram apresentados de forma repetida, uma vez que os principais ECRs estavam incluídos nas revisões sistemáticas.

Avançando no relato da revisão sistemática realizada pelo demandante, a seleção dos estudos e a extração de dados foram realizadas em duplicata, com as divergências solucionadas por um terceiro revisor. Os dados coletados foram autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. O dossiê da empresa apresenta um resumo das características dos estudos e dos resultados em forma de tabelas e a síntese dos dados foi realizada de forma narrativa.

Para avaliação do risco de viés foram previstas a utilização das ferramentas AMSTAR-2 para revisões sistemáticas, *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) para ECRs, *Newcastle-Ottawa* e *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) para estudos observacionais com comparador, *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies* para estudos quasi-experimentais e *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* para estudos observacionais sem comparador.

Considerando que a pergunta de pesquisa foi estabelecida para inclusão apenas de ECRs e revisões sistemáticas, ferramentas de avaliação de outros delineamentos de estudo não seriam utilizadas uma vez que estes não seriam incluídos. Apesar da inclusão de estudos observacionais e de extensão e da previsão de utilização de instrumentos para sua avaliação, esses estudos não passaram por avaliação de risco de viés. Essa avaliação só foi feita para os ECRs e para as revisões sistemáticas.

No julgamento do demandante, cinco dos seis ECRs incluídos apresentaram baixo risco de viés e Rascol, 2010 (39) apresentou risco de viés incerto por não ter informado sobre a ocultação da alocação. Já as revisões sistemáticas apresentaram nível de confiança criticamente baixo por ter apresentado mais de uma falha em domínios críticos.

O demandante usou o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a qualidade da evidência, mas o detalhamento do processo seguido não demonstra concordância com o processo priorizado pelo instrumento. De acordo com as diretrizes do sistema GRADE, a avaliação deve ser feita por desfecho considerando o conjunto da evidência, ou seja, uma avaliação única para cada desfecho levando em conta todos os estudos selecionados que reportam aquele desfecho (40). O dossiê do demandante apresenta múltiplas avaliações do mesmo desfecho de acordo com os delineamentos de estudos incluídos (

e **Figura 3**).

Provavelmente, o formato de relato e avaliação da certeza no conjunto de evidências foi decorrente da falta de planejamento na seleção dos estudos, extração e análise dos dados, o que impossibilitou uma análise conjunta dos desfechos com os estudos selecionados. Não foi relatado um planejamento de inclusão dos estudos e de análise de dados por desfecho. Foi apresentada uma síntese narrativa com resultados repetidos dos ECRs e das revisões sistemáticas sem agregação ou padronização dos dados, que tornava inviável uma avaliação adequada da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
ECRs	
UPDRS II + III	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
CGI-I	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PGI-I	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo "on" e tempo "off"	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Adesão	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
RSMA	
UPDRS II + III	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
CGI-I	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
PDGI-I	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo "on" e tempo "off"	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Figura 2 - Classificação da qualidade da evidência dos estudos clínicos randomizados e da revisão sistemática com metanálise feita pelo demandante

Fonte: dossiê do demandante (pág. 112)

Desfecho	Classificação
UPDRS III	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo "off"	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Figura 3 - Classificação da qualidade da evidência da revisão sistemática com metanálise em rede feita pelo demandante

Fonte: dossiê do demandante (pág. 113)

Considerando as limitações apontadas, os pareceristas realizaram uma nova síntese de evidências, avaliação da qualidade metodológica e da qualidade da evidência a partir dos estudos que atendiam a PICO ajustada pelo NATS.

6.2. Análise de evidências realizada pelo NATS

Foi proposto um ajuste na PICO com uma descrição mais detalhada dos desfechos de segurança e priorização dos desfechos entre primários e secundários, seguindo a recomendação das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (**Quadro 7**).

Quadro 7 - Pergunta de pesquisa ajustada pelo parecerista

	Demandante	Parecerista
População	Pacientes adultos com doença de Parkinson idiopática em fase inicial ou avançada.	Pacientes adultos com doença de Parkinson idiopática em fase inicial e avançada com ou sem flutuações motoras
Intervenção (tecnologia)	Cloridrato de pramipexol LP em monoterapia ou terapia combinada.	Adequado.
Comparador	Cloridrato de pramipexol LI em monoterapia ou terapia combinada.	Adequado.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: mudança no escore da <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (UPDRS), taxa de respondedores (<i>Clinical Global Impression–Improvement</i> - CGI-I e <i>Patient Global Impression–Improvement</i> - PGI-I), “tempo on” e “tempo off”. Qualidade de vida relacionada à saúde Adesão Segurança	Primários: Mudança no escore da <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (UPDRS) Adesão Eventos adversos relacionados ao tratamento Secundários: Taxa de respondedores (<i>Clinical Global Impression–Improvement</i> CGI-I e <i>Patient Global Impression–Improvement</i> - PGI-I) “Tempo on” e “Tempo off”. Qualidade de vida relacionada à saúde Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.	Adequado.

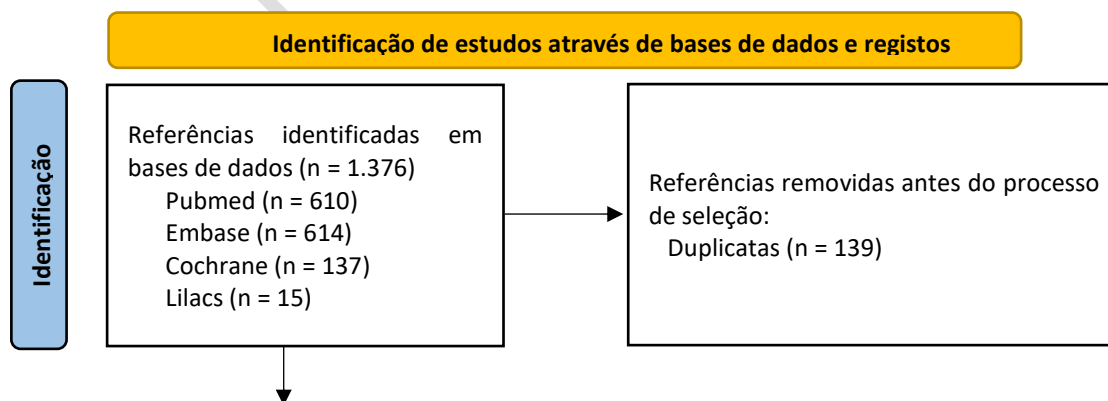
Foram adotados critérios de inclusão e exclusão semelhantes aos estabelecidos pelo demandante, sendo eles:

- Critérios de inclusão:
 - População: pacientes adultos com DPI;

- Intervenção: dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação prolongada nas apresentações atualmente disponíveis no Brasil – comprimido de 0,375 mg, 0,750 mg e 1,5 mg;
- Comparador: para refletir o padrão de cuidado disponível no SUS, foi considerado o dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação imediata nas apresentações de 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg, conforme previsto no PCDT de Doença de Parkinson e disponibilizado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;
- Tipo de estudo: revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase III.
- Critérios de exclusão:
 - Estudos observacionais sem comparadores;
 - Revisões da literatura, diretrizes/protocolos, editoriais, cartas ao editor, opiniões, comentários, séries e relatos de casos (mesmo aqueles que discutem o diagnóstico dos participantes);
 - Estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica;
 - ECRs com menos de 50 pacientes em cada braço de tratamento;
 - Textos completos das publicações não disponíveis em inglês, português ou espanhol.

As estratégias de busca fornecidas pelo demandante foram consideradas adequadas à PICO ajustada e foram reproduzidas pelos pareceristas em 16 de dezembro de 2025. As buscas foram conduzidas nas bases Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Embase. As estratégias por base de dados e a comparação do número de estudos encontrados pelo demandante e pelo parecerista estão no **Apêndice 1**.

Foram identificadas 1.376 publicações, sendo que 13 passaram por avaliação de texto completo, como apresentado na **Figura 4**. Considerando os critérios descritos acima, não foram encontradas evidências complementares a serem incluídas além dos estudos já selecionados pelo demandante.



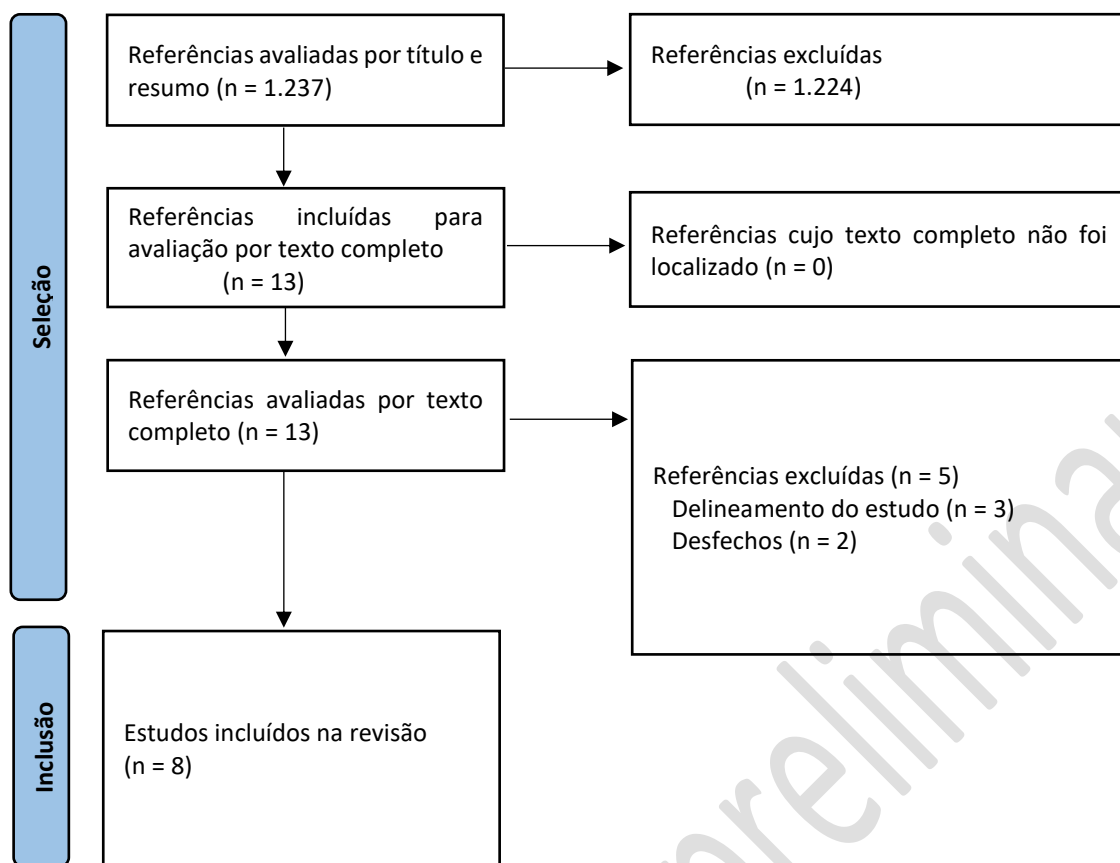


Figura 4 - Fluxograma de seleção de estudos
Fonte: elaborado pelo NATS

Dentre os 13 estudos incluídos pelo demandante, foram selecionados oito estudos que atendem integralmente à pergunta de pesquisa definida pelo parecer técnico, sendo seis ECRs e duas RSMA (**Quadro 8**).

Quadro 8 - Motivos de inclusão e exclusão dos estudos selecionados pelo demandante

Estudos selecionados pelo demandante	Desenho do estudo	Avaliação do parecerista	
		Decisão	Motivo da exclusão
Hauser et al. 2010 (41)	ECR	Incluir	NA
Rascol et al. 2010 (39)	ECR	Incluir	NA
Poewe et al. 2011 (NCT00479401) (42)	ECR	Incluir	NA
Schapira et al. 2011 (NCT00466167) (43)	ECR	Incluir	NA
Schapira et al. 2012 (44)	Estudo de extensão	Excluir	Tipo de estudo
Schapira et al. 2013 (35)	Estudo de extensão	Excluir	Tipo de estudo

Hauser et al. 2014 (36)	Estudo de extensão	Excluir	Tipo de estudo
Wang et al. 2014 (45)	ECR	Incluir	NA
Mizuno et al. 2012 (46) (NCT00560508)	ECR	Incluir	NA
Shen et al. 2017 (47)	RS com MA	Incluir	NA
Shen et al. 2018 (37)	RS	Excluir	Não apresenta desfechos de interesse
Xiang et al. 2018 (34)	Observacional retrospectivo (NCT00466167)	Excluir	Não apresenta desfechos de interesse
Ruan et al. 2021 (48)	RS com NMA	Incluir	NA

ECR: estudo clínico randomizado; MA: meta-análise; NA: não se aplica, NMA: meta-análise em rede; RS: revisão sistemática

Na análise dos dados, para os desfechos contínuos, foi calculada a diferença de médias (DM) entre os dois pontos (da linha de base e do resultado ao final do acompanhamento) para cada grupo de tratamento com intervalos de confiança de 95%. Para os desfechos binários, foi calculado o risco relativo (RR). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software RStudio®. Quando disponível, foi priorizada metanálise descrita pelas revisões sistemáticas que considerassem os dados fornecidos pelos ECRs incluídos. Para desfechos não relatados de forma agrupada nas revisões incluídas, foram conduzidas metanálises para a sumarização dos resultados por meio do modelo de efeitos aleatórios.

Não foi possível realizar metanálise para adesão e qualidade de vida porque os estudos reportaram os resultados em tempos de acompanhamento diferentes.

No **Quadro 9** são descritas as características principais dos estudos selecionados e os desfechos considerados para essa análise.

Quadro 9 – Características principais dos estudos selecionados na revisão sistemática

Estudo (autor, ano, tipo de centro)	Delineamento	População	Critérios de inclusão e exclusão	Total de participantes	Intervenção/comparador e número de participantes em cada grupo	Desfechos avaliados
Hauser et al., 2010 (41) (Multicêntrico)	Ensaio clínico randomizado fase 3, duplo-cego	Pacientes com DP em estágio inicial	Critérios de inclusão: idade ≥ 30 anos; diagnóstico de DP ≤ 5 anos; estágios I-III de Hoehn e Yahr. Critérios de exclusão: demência (MEEM < 24); parkinsonismo atípico ou secundário	259	106 pacientes receberam pramipexol LP 103 pacientes receberam pramipexol LI 50 pacientes receberam placebo	Mudança no escore da UPDRS Taxa de respondedores (CGI-I e PGI-I) Qualidade de vida Eventos adversos relacionados ao tratamento Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Rascol et al., 2010 (39) (Multicêntrico)	Ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego (estudo de troca/switch)	Pacientes com DP avançada apresentando flutuações motoras durante o uso de levodopa	Critérios de inclusão: DP idiopática; estágios 1-3 de Hoehn e Yahr; idade ≥ 30 anos; pramipexol LI estável $\geq 1,5$ mg/dia por ≥ 3 meses. Critérios de exclusão: parkinsonismo secundário ou atípico; demência; psicose	156	104 pacientes receberam pramipexol LP 52 pacientes receberam pramipexol LI	Mudança no escore da UPDRS Taxa de respondedores (CGI-I e PGI-I) Adesão Eventos adversos relacionados ao tratamento Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Schapira et al., 2011 (43) (Multicêntrico)	Ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego	Pacientes com DP avançada apresentando flutuações motoras durante o uso de levodopa	Critérios de inclusão: idade ≥ 30 anos; diagnóstico ≥ 2 anos; estágios 2-4 de Hoehn e Yahr (ON); ≥ 2 horas de tempo <i>off</i> diário. Critérios de exclusão: MEEM ≤ 24 ;	517	164 pacientes receberam pramipexol LP 175 pacientes receberam pramipexol LI 178 pacientes receberam placebo	Mudança no escore da UPDRS Taxa de respondedores (CGI-I e PGI-I) Qualidade de vida Tempo <i>on</i> e <i>off</i> Eventos adversos relacionados ao tratamento

			parkinsonismo atípico; história de estimulação cerebral profunda			Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Mizuno et al., 2012 (46) (Multicêntrico)	Ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego	Pacientes japoneses com DP avançada tratados com levodopa (subtratados ou com complicações motoras).	Critérios de inclusão: DP idiopática; estágio 2-4 de Hoehn e Yahr; levodopa estável ≥ 4 semanas; presença de problemas motores relacionados à levodopa. Critérios de exclusão: sintomas parkinsonianos atípicos; MEEM < 24; psicose.	112	56 pacientes receberam pramipexol LP 56 pacientes receberam pramipexol LP	Mudança no escore da UPDRS Taxa de respondedores (CGI-I e PGI-I) Tempo <i>on</i> e <i>off</i> Eventos adversos relacionados ao tratamento Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Wang et al., 2014 (45) (Multicêntrico)	Ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego	Pacientes chineses com DP em estágio inicial e avançado.	Critérios de inclusão: diagnóstico ≥ 2 anos; idade ≥ 30 anos no diagnóstico; estágio 2-4 de Hoehn e Yahr (ON); levodopa estável ≥ 4 semanas. Critérios de exclusão: uso de outro agonista dopaminérgico nas 4 semanas anteriores.	473	234 pacientes receberam pramipexol LP 239 pacientes receberam pramipexol LI	Mudança no escore da UPDRS Taxa de respondedores (CGI-I e PGI-I) Eventos adversos relacionados ao tratamento Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Poewe et al., 2011 (42) (Multicêntrico)	Ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego	Pacientes com DP inicial não recebendo levodopa ou agonistas dopaminérgicos.	Critérios de inclusão: estágio 1-3 de Hoehn e Yahr; duração da doença ≥ 5 anos; idade ≥ 30 anos no diagnóstico; necessidade de iniciar terapia. Critérios de exclusão: MEEM ≤ 24;	539	223 pacientes receberam pramipexol LP 213 pacientes receberam pramipexol LI 103 pacientes receberam placebo	Mudança no escore da UPDRS Taxa de respondedores (CGI-I e PGI-I) Adesão Qualidade de vida Tempo <i>on</i> e <i>off</i> Eventos adversos relacionados ao tratamento

			parkinsonismo atípico; <i>clearance</i> de creatinina \leq 50 mL/min.			Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Shen et al., 2017 (47)	Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados	Pacientes com DP	Critérios de inclusão: ECRs; diagnóstico clínico de DP; comparação pramipexol LP vs. LI ou placebo. Critérios de exclusão: relatos de caso, editoriais ou diretrizes; estudos sem dados computáveis	2.041	869 pacientes receberam pramipexol LP 827 pacientes receberam pramipexol LI 327 pacientes receberam placebo	Mudança no escore da UPDRS Taxa de respondedores (CGI- I e PGI-I) Tempo <i>on</i> e <i>off</i> Eventos adversos relacionados ao tratamento Descontinuação por eventos adversos Eventos adversos totais
Ruan et al. 2021 (48)	Revisão sistemática com metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados	Pacientes com DP em estágio avançado	Critérios de inclusão: ECRs; diagnóstico clínico de DP avançado; comparação entre intervenções ou placebo Critérios de exclusão: estudo secundário; tempo de acompanhamento menor a 1 semana; estudos com alto risco de viés na geração ou sigilo de alocação	6.560	A depender do desfecho	Mudança no escore da UPDRS Tempo <i>on</i> e <i>off</i> Eventos adversos relacionados ao tratamento

Notas: DP, Doença de Parkinson; LP, liberação prolongada; LI, liberação imediata; MEEM, Mini-Exame do Estado Mental; ECR, ensaio clínico randomizado; UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; CGI-I, *Clinical Global Impression – Improvement*; PGI-I, *Patient Global Impression Improvement*

6.3. Risco de viés dos estudos incluídos pelo NATS

A avaliação do risco de viés dos ECRs foi realizada por desfecho conforme preconiza o Rob 2.0. O julgamento e as justificativas para a avaliação geral de cada desfecho estão nos **Quadros Quadro 10** **aFDA: Food and Drug Administration; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; LOCF: Last observation carried forward.**

Relatório preliminar

Quadro 14.

Quadro 10 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 dos desfechos mudança no escore da UPDRS e taxa de respondedores nos ECRs

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHOS: Mudança no Escore da UPDRS e Taxa de Respondedores (CGI-I e PGI-I)						
Hauser (2010)	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p> <p>Randomização centralizada, estratificada por centro, com código supervisionado pela Boehringer Ingelheim.</p> <p>Descrito como adequado (código central, envelopes de emergência).</p> <p>Tabela de características basais mostra grupos semelhantes.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, com desenho <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas liberação prolongada (LP) e imediata (LI), sendo uma ativa e outra placebo).</p> <p>Titulação flexível permitida, mas dentro do protocolo; ajustes por efeitos adversos eram previstos.</p> <p>Participantes e equipe estavam cegos, reduzindo risco de desvios sistemáticos.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p> <p>O estudo usou LOCF para lidar com dados faltantes. Esse método não elimina o viés quando os dados ausentes refletem o desfecho verdadeiro (ex.: abandono por piora ou efeitos adversos).</p> <p>Porém, as perdas ocorreram em proporções semelhantes entre LP e LI, e não há forte evidência de viés diferencial entre os dois tratamentos.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p> <p>Escala validada, aplicada por avaliadores treinados.</p> <p>Desenho duplo-cego reduz risco de mensuração tendenciosa.</p>	<p style="text-align: center;">Algumas preocupações</p> <p>O artigo afirma que os desfechos da semana 18 foram pré-especificados, mas não apresenta registro de protocolo.</p> <p>Foram feitas várias análises (LOCF, censura pós-resgate, subescalas), mas todas foram relatadas.</p>	<p style="text-align: center;">Algumas preocupações</p>

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
Rascol (2010)	<p>Algumas Preocupações</p> <p>Os autores não fornecem detalhes sobre o sigilo da alocação</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i>, adesão alta (99,7%), sem evidência de quebra de cegamento</p> <p>Ajustes de dose previstos no protocolo, aplicados simetricamente nos grupos</p> <p>Não houve desvios sistemáticos da intervenção atribuída</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>156 randomizados; 7 descontinuaram (4 LP, 3 LI). Apenas 1 paciente (LP) não forneceu dados pós-baseline e foi excluído da análise de eficácia.</p> <p>LOCF foi usado como método de imputação para valores ausentes</p> <p>Perdas pequenas (<5%), distribuídas de forma semelhante entre grupos, mas LOCF pode introduzir viés se os dados ausentes não forem aleatórios.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Escalas validadas, aplicadas por avaliadores cegos</p> <p>Sem evidência de mensuração diferencial</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>O artigo afirma que os desfechos da semana 18 foram pré-especificados, mas não apresenta registro de protocolo.</p> <p>Foram feitas várias análises (LOCF, censura pós-resgate, subescalas), mas todas foram relatadas.</p>	Algumas preocupações
Schapira (2011)	<p>Baixo risco</p> <p>Descreve randomização 1:1:1 (LP, LI, placebo) usando programa comercial.</p> <p>O acesso ao código foi restrito ao patrocinador, sem acesso por investigadores.</p> <p>Diferenças basais não relevantes.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI placebo).</p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam a formulação atribuída, com titulação flexível prevista no protocolo.</p> <p>Ajustes de dose foram permitidos apenas por critérios pré-especificados (tolerabilidade, eficácia).</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>As razões das perdas foram principalmente por eventos adversos, algumas retiradas de consentimento e falta de eficácia.</p> <p>As perdas entre os grupos foram semelhantes.</p> <p>LOCF foi usado como método de imputação na análise de 18 semanas.</p> <p>Embora as taxas de perdas sejam moderadas e semelhantes, o uso de LOCF e a relação das perdas com eventos adversos introduzem incerteza.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Escalas validadas, aplicadas por avaliadores cegos</p> <p>Sem evidência de mensuração diferencial.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Desfechos foram pré-especificados no protocolo</p> <p>Os resultados de todos os desfechos foram reportados.</p> <p>O <i>endpoint</i> primário foi alterado de 33 para 18 semanas após consulta com FDA. Mas isso foi documentado no registro e justificado por exigência regulatória, não caracterizando relato seletivo.</p>	Algumas preocupações

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
Mizuno (2012)	<p>Baixo risco</p> <p>O estudo descreve randomização 1:1, lista gerada pelo patrocinador (Boehringer Ingelheim)</p> <p>Conteúdo da lista não era conhecido pela equipe do centro de pesquisa</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI placebo).</p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Titulação forçada até dose máxima de 4,5 mg/dia, conforme protocolo.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>As razões das perdas foram principalmente por eventos adversos e retiradas de consentimento.</p> <p>As perdas entre os grupos foram semelhantes.</p> <p>LOCF foi usado como método de imputação.</p> <p>Embora as taxas de perdas sejam moderadas e semelhantes, o uso de LOCF e a relação das perdas com eventos adversos introduzem incerteza.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Escalas validadas, aplicadas por avaliadores cegos</p> <p>Sem evidência de mensuração diferencial</p>	<p>Alto risco</p> <p>Os desfechos estavam pré-especificados no protocolo.</p> <p>Foram relatados no artigo com os mesmos critérios.</p> <p>Houve alteração do <i>timepoint</i> primário (33 para 12 semanas) durante a condução do estudo sem justificativa. Isso gera risco de seleção de resultados/tempo de avaliação.</p>	Alto risco
Wang (2014)	<p>Baixo risco</p> <p>Randomização realizada por sistema validado com gerador pseudoaleatório.</p> <p>Randomização em blocos de 4, estratificada por centro; lista não acessível a investigadores.</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i></p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam LP ou LI conforme randomização, com titulação prevista no protocolo.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Dos 475 randomizados, 464 incluídos na análise de eficácia (excluídos os sem dados pós-baseline).</p> <p>Perdas principalmente por eventos adversos.</p> <p>Distribuição de perdas semelhantes entre os grupos.</p> <p>LOCF para dados ausentes; censura aplicada quando houve uso de levodopa de resgate.</p> <p>Embora LOCF tenha sido aplicado, as perdas foram pequenas e equilibradas entre os grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Escalas validadas, aplicadas por avaliadores cegos.</p> <p>Sem evidência de mensuração diferencial.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Os desfechos e as análises estavam pré-especificados no protocolo.</p> <p>Todas as análises definidas nos métodos têm resultados relatados.</p>	Baixo risco

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
Poewe (2011)	<p>Baixo risco</p> <p>Randomização em proporção 2:2:1 (LP, LI, placebo), estratificada por centro, com blocos de 5.</p> <p>Código de randomização fornecido pelo patrocinador, envelopes de emergência selados, sem acesso dos investigadores.</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i></p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam LP ou LI conforme randomização, com titulação prevista no protocolo.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Dos 539 randomizados, 523 foram incluídos na análise de eficácia (FAS).</p> <p>Taxa de perdas em 18 semanas alta: 22% LP e 17,4% LI.</p> <p>As perdas se relacionaram a eventos adversos e falta de eficácia.</p> <p>O método de imputação foi LOCF, que pode mascarar piora.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Escalas validadas, aplicadas por avaliadores cegos.</p> <p>Sem evidência de mensuração diferencial.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Desfechos foram pré-especificados, registrados e relatados de forma transparente.</p> <p>Houve alteração no protocolo durante o estudo: análise de 18 semanas tornou-se coprimária para FDA. Mas isso foi documentado e relatado, não seletivo.</p>	Alto risco

FDA: Food and Drug Administration; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; LOCF: Last observation carried forward; MedRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Quadro 11 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 do desfecho adesão nos ECRs

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHO: Adesão						
Rascol (2010)	<p>Algumas Preocupações</p> <p>Os autores não fornecem detalhes sobre o sigilo da alocação</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i>, sem evidência de quebra de cegamento</p> <p>Ajustes de dose previstos no protocolo, aplicados simetricamente nos grupos</p> <p>Não houve desvios sistemáticos da intervenção atribuída</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Adesão foi avaliada em todos os pacientes tratados, até o momento da retirada</p>	<p>Baixo risco</p> <p>O estudo foi duplo-cego, e a contagem de comprimidos foi feita de forma uniforme, reduzindo risco de viés de mensuração.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>Não há protocolo publicado para confirmar se o desfecho e as análises foram pré-especificadas e se seguem os critérios previstos antes do início do estudo.</p>	Algumas preocupações

Poewe (2011)	Baixo risco Randomização em proporção 2:2:1 (LP, LI, placebo), estratificada por centro, com blocos de 5.	Baixo risco Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i>	Baixo risco Adesão foi avaliada em todos os pacientes tratados, até o momento da retirada	Baixo risco O estudo foi duplo-cego, e a contagem de comprimidos foi feita de forma uniforme, reduzindo risco de viés de mensuração.	Baixo risco Desfechos foram pré-especificados, registrados e relatados de forma transparente.	Baixo risco
	Código de randomização fornecido pelo patrocinador, envelopes de emergência selados, sem acesso dos investigadores. As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos.	Quebra de cegamento não relatada. Todos receberam LP ou LI conforme randomização, com titulação prevista no protocolo.			Houve alteração no protocolo durante o estudo: análise de 18 semanas tornou-se coprimária para FDA. Mas isso foi documentado e relatado, não seletivo.	

FDA: Food and Drug Administration; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata

Quadro 12 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 do desfecho qualidade de vida nos ECRs

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHO: Qualidade de Vida						
Hauser (2010)	Baixo risco Randomização centralizada, estratificada por centro, com código supervisionado pela Boehringer Ingelheim. Descrito como adequado (código central, envelopes de emergência). Tabela de características basais mostra grupos semelhantes.	Baixo risco Estudo duplo-cego, com desenho <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas liberação prolongada (LP) e imediata (LI), sendo uma ativa e outra placebo). Titulação flexível permitida, mas dentro do protocolo; ajustes por efeitos adversos eram previstos. Participantes e equipe estavam cegos, reduzindo risco de desvios sistemáticos.	Baixo risco O estudo usou LOCF para lidar com dados faltantes. Esse método não elimina o viés quando os dados ausentes refletem o desfecho verdadeiro (ex.: abandono por piora ou efeitos adversos). Porém, as perdas ocorreram em proporções semelhantes entre LP e LI, e não há forte evidência de viés diferencial entre os dois tratamentos.	Baixo risco Escala validada, aplicada por avaliadores treinados. Desenho duplo-cego reduz risco de mensuração tendenciosa.	Algumas preocupações O artigo afirma que os desfechos da semana 18 foram pré-especificados, mas não apresenta registro de protocolo. Foram feitas várias análises (LOCF, censura pós-resgate, subescalas), mas todas foram relatadas.	Algumas preocupações

Schapira (2011)	<p>Baixo Risco</p> <p>Ensaio multicêntrico randomizado (1:1:1) e duplo-cego/<i>double-dummy</i>. Alocação baseada em código de randomização por sistema do eletrônico, com acesso restrito ao cronograma; características basais amplamente comparáveis (sem sinais de falha na randomização).</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI placebo).</p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam a formulação atribuída, com titulação flexível prevista no protocolo.</p> <p>Ajustes de dose foram permitidos apenas por critérios pré-especificados (tolerabilidade, eficácia).</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>As razões das perdas foram principalmente por eventos adversos, algumas retiradas de consentimento e falta de eficácia.</p> <p>As perdas entre os grupos foram semelhantes.</p> <p>LOCF foi usado como método de imputação na análise de 18 semanas.</p> <p>Embora as taxas de perdas sejam moderadas e semelhantes, o uso de LOCF e a relação das perdas com eventos adversos introduzem incerteza.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Escalas validadas, aplicadas por avaliadores cegos</p> <p>Sem evidência de mensuração diferencial</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Desfechos foram pré-especificados no protocolo</p> <p>Os resultados de todos os desfechos foram reportados.</p> <p>O <i>endpoint</i> primário foi alterado de 33 para 18 semanas após consulta com FDA. Mas isso foi documentado no registro e justificado por exigência regulatória, não caracterizando relato seletivo.</p>	Algumas preocupações
Poewe (2011)	<p>Baixo risco</p> <p>Randomização em proporção 2:2:1 (LP, LI, placebo), estratificada por centro, com blocos de 5.</p> <p>Código de randomização fornecido pelo patrocinador, envelopes de emergência selados, sem acesso dos investigadores.</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i></p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam LP ou LI conforme randomização, com titulação prevista no protocolo.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Dos 539 randomizados, 466 responderam os questionários.</p> <p>Taxa de perdas relevante.</p> <p>As perdas se relacionaram a eventos adversos e falta de eficácia.</p> <p>O método de imputação foi LOCF, que pode mascarar piora.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Escalas validadas, aplicadas por avaliadores cegos.</p> <p>Sem evidência de mensuração diferencial.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Desfechos foram pré-especificados, registrados e relatados de forma transparente.</p> <p>Houve alteração no protocolo durante o estudo: análise de 18 semanas tornou-se coprimária para FDA. Mas isso foi documentado e relatado, não seletivo.</p>	Alto risco

FDA: Food and Drug Administration; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; LOCF: Last observation carried forward

Quadro 13 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 dos desfechos tempo *on* e tempo *off* nos ECRs

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHOS: Tempo <i>On</i> e Tempo <i>Off</i>						
Schapira (2011)	<p>Baixo risco</p> <p>Descreve randomização 1:1:1 (LP, LI, placebo) usando programa comercial.</p> <p>O acesso ao código foi restrito ao patrocinador, sem acesso por investigadores.</p> <p>Diferenças basais não relevantes.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI placebo).</p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam a formulação atribuída, com titulação flexível prevista no protocolo.</p> <p>Ajustes de dose foram permitidos apenas por critérios pré-especificados (tolerabilidade, eficácia).</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>As razões das perdas foram principalmente por eventos adversos, algumas retiradas de consentimento e falta de eficácia.</p> <p>As perdas entre os grupos foram semelhantes.</p> <p>LOCF foi usado como método de imputação na análise de 18 semanas.</p> <p>Embora as taxas de perdas sejam moderadas e semelhantes, o uso de LOCF e a relação das perdas com eventos adversos introduzem incerteza</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Tempo <i>ON/OFF</i> foi mensurado por diários padronizados com cegamento mantido.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Desfechos foram pré-especificados no protocolo</p> <p>Os resultados de todos os desfechos foram reportados.</p> <p>O <i>endpoint</i> primário foi alterado de 33 para 18 semanas após consulta com FDA. Mas isso foi documentado no registro e justificado por exigência regulatória, não caracterizando relato seletivo.</p>	<p>Algumas preocupações</p>

<p>Mizuno (2012)</p>	<p>Baixo risco</p> <p>O estudo descreve randomização 1:1, lista gerada pelo patrocinador (Boehringer Ingelheim)</p> <p>Conteúdo da lista não era conhecido pela equipe do centro de pesquisa</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI placebo).</p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Titulação forçada até dose máxima de 4,5 mg/dia, conforme protocolo.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>As razões das perdas foram principalmente por eventos adversos e retiradas de consentimento.</p> <p>As perdas entre os grupos foram semelhantes.</p> <p>LOCF foi usado como método de imputação.</p> <p>Embora as taxas de perdas sejam moderadas e semelhantes, o uso de LOCF e a relação das perdas com eventos adversos introduzem incerteza.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Tempo <i>ON/OFF</i> foi mensurado por diários padronizados com cegamento mantido.</p>	<p>Algumas preocupações</p> <p>Os desfechos estavam pré-especificados no protocolo.</p> <p>Foram relatados no artigo com os mesmos critérios.</p> <p>Houve alteração do <i>timepoint</i> primário (33 para 12 semanas) durante a condução do estudo sem justificativa. Isso gera risco de seleção de resultados/tempo de avaliação.</p>	<p>Algumas preocupações</p>
<p>Wang (2014)</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Randomização realizada por sistema validado com gerador pseudoaleatório.</p> <p>Randomização em blocos de 4, estratificada por centro; lista não acessível a investigadores.</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i></p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam LP ou LI conforme randomização, com titulação prevista no protocolo.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Dos 475 randomizados, 464 incluídos na análise de eficácia (excluídos os sem dados pós-baseline).</p> <p>Perdas principalmente por eventos adversos.</p> <p>Distribuição de perdas semelhantes entre os grupos.</p> <p>LOCF para dados ausentes; censura aplicada quando houve uso de levodopa de resgate.</p> <p>Embora LOCF tenha sido aplicado, as perdas foram pequenas e equilibradas entre os grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Tempo <i>ON/OFF</i> foi mensurado por diários padronizados com cegamento mantido.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Os desfechos e as análises estavam pré-especificados no protocolo.</p> <p>Todas as análises definidas nos métodos têm resultados relatados.</p>	<p>Baixo risco</p>

FDA: Food and Drug Administration; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; LOCF: Last observation carried forward.

Quadro 14 - Avaliação do risco de viés pelo Rob 2.0 dos desfechos de segurança nos ECRs

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHOS: Eventos Adversos Totais, Eventos Adversos Relacionados ao Tratamento, Descontinuação por Eventos Adversos						
Hauser (2010)	<p style="text-align: center;">Baixo Risco</p> <p>Randomização centralizada, estratificada por centro, com código supervisionado pela Boehringer Ingelheim.</p> <p>Descrito como adequado (código central, envelopes de emergência).</p> <p>Tabela de características basais mostra grupos semelhantes</p>	<p style="text-align: center;">Baixo Risco</p> <p>Estudo duplo-cego, com desenho <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI, sendo uma ativa e outra placebo).</p> <p>Titulação flexível permitida, mas dentro do protocolo; ajustes por efeitos adversos eram previstos.</p> <p>Participantes e equipe estavam cegos, reduzindo risco de desvios sistemáticos.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo Risco</p> <p>Eventos adversos foram coletados para todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose.</p> <p>Todos os pacientes tratados foram incluídos nas análises de segurança.</p> <p>A proporção de perdas não compromete a análise de segurança, pois os desfechos são binários (ocorrência/não ocorrência) e foram capturados até o momento da retirada.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo Risco</p> <p>Eventos adversos foram coletados de forma padronizada, codificados segundo MedDRA.</p> <p>Definições claras para eventos adversos graves, severos e relacionados ao tratamento.</p> <p>Descontinuações por eventos adversos foram objetivamente registradas.</p>	<p style="text-align: center;">Algumas preocupações</p> <p>O artigo afirma que os desfechos da semana 18 foram pré-especificados, mas não apresenta registro de protocolo.</p> <p>Foram feitas várias análises (LOCF, censura pós-resgate, subescalas), mas todas foram relatadas.</p>	Algumas Preocupações
Rascol (2010)	<p style="text-align: center;">Algumas Preocupações</p> <p>Os autores não fornecem detalhes sobre o sigilo da alocação</p>	<p style="text-align: center;">Baixo Risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i>, sem evidência de quebra de cegamento</p> <p>Ajustes de dose previstos no protocolo, aplicados simetricamente nos grupos.</p> <p>Não houve desvios sistemáticos da intervenção atribuída.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo Risco</p> <p>A análise de segurança incluiu todos os pacientes tratados.</p> <p>Todos os eventos adversos foram coletados até o momento da retirada.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo Risco</p> <p>Eventos adversos foram coletados de forma padronizada, codificados segundo MedDRA.</p> <p>Definições claras para eventos adversos graves, severos e relacionados ao tratamento.</p> <p>Descontinuações por eventos adversos foram objetivamente registradas.</p>	<p style="text-align: center;">Algumas preocupações</p> <p>O artigo afirma que os desfechos da semana 18 foram pré-especificados, mas não apresenta registro de protocolo.</p> <p>Foram feitas várias análises (LOCF, censura pós-resgate, subescalas), mas todas foram relatadas.</p>	Algumas Preocupações

<p>Schapira (2011)</p>	<p>Baixo Risco</p> <p>Descreve randomização 1:1:1 (LP, LI, placebo) usando programa comercial.</p> <p>O acesso ao código foi restrito ao patrocinador, sem acesso por investigadores.</p> <p>Diferenças basais não relevantes.</p>	<p>Baixo Risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI placebo).</p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam a formulação atribuída, com titulação flexível prevista no protocolo.</p> <p>Ajustes de dose foram permitidos apenas por critérios pré-especificados (tolerabilidade, eficácia).</p>	<p>Baixo Risco</p> <p>A análise de segurança incluiu todos os pacientes tratados.</p> <p>Proporção de perdas moderada, mas todos os eventos de segurança foram capturados até a retirada.</p>	<p>Baixo Risco</p> <p>Eventos adversos foram coletados de forma padronizada, codificados segundo MedDRA.</p> <p>Definições claras para eventos adversos graves, severos e relacionados ao tratamento.</p> <p>Descontinuações por eventos adversos foram objetivamente registradas.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Desfechos de segurança) foram pré-especificados e relatados integralmente.</p> <p>O <i>endpoint</i> primário foi alterado de 33 para 18 semanas após consulta com FDA. Mas isso foi documentado no registro e justificado por exigência regulatória, não caracterizando relato seletivo.</p>	<p>Baixo risco</p>
<p>Mizuno (2012)</p>	<p>Baixo risco</p> <p>O estudo descreve randomização 1:1, lista gerada pelo patrocinador (Boehringer Ingelheim)</p> <p>Conteúdo da lista não era conhecido pela equipe do centro de pesquisa</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i> (todos recebiam cápsulas LP e LI placebo).</p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Titulação forçada até dose máxima de 4,5 mg/dia, conforme protocolo.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>A análise de segurança incluiu todos os pacientes tratados.</p> <p>Eventos adversos foram coletados para todos os pacientes até o momento da retirada.</p> <p>Proporção de perdas pequena e equilibrada entre grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Eventos adversos coletados de forma padronizada, codificados segundo critérios clínicos usuais.</p> <p>Pacientes e investigadores não sabiam da alocação, reduzindo risco de mensuração diferencial.</p> <p>Descontinuações por eventos adversos foram objetivamente registradas.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Os desfechos estavam pré-especificados no protocolo.</p> <p>Foram relatados no artigo com os mesmos critérios.</p> <p>A mudança do <i>timepoint</i> primário (33 para 12 semanas) foi relevante para eficácia, mas não altera o relato dos desfechos de segurança, que foram coletados e apresentados.</p>	<p>Baixo risco</p>

<p>Wang (2014)</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Randomização realizada por sistema validado com gerador pseudoaleatório.</p> <p>Randomização em blocos de 4, estratificada por centro; lista não acessível a investigadores.</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i></p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam LP ou LI conforme randomização, com titulação prevista no protocolo.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>A análise de segurança incluiu todos os pacientes tratados.</p> <p>Eventos adversos foram coletados para todos os pacientes até o momento da retirada.</p> <p>Proporção de perdas pequena e equilibrada entre grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Eventos adversos coletados de forma padronizada, codificados segundo critérios clínicos usuais.</p> <p>Pacientes e investigadores não sabiam da alocação, reduzindo risco de mensuração diferencial.</p> <p>Descontinuações por eventos adversos foram objetivamente registradas.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Os desfechos de segurança estavam pré-especificados no protocolo e foram relatados integralmente.</p>	<p>Baixo risco</p>
<p>Poewe (2011)</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Randomização em proporção 2:2:1 (LP, LI, placebo), estratificada por centro, com blocos de 5.</p> <p>Código de randomização fornecido pelo patrocinador, envelopes de emergência selados, sem acesso dos investigadores.</p> <p>As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre grupos.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo duplo-cego, <i>double-dummy</i></p> <p>Quebra de cegamento não relatada.</p> <p>Todos receberam LP ou LI conforme randomização, com titulação prevista no protocolo.</p>	<p>Baixo Risco</p> <p>A análise de segurança incluiu todos os pacientes tratados.</p> <p>Proporção de perdas moderadas, mas todos os eventos foram coletados até a retirada.</p>	<p>Baixo Risco</p> <p>Eventos adversos foram coletados de forma padronizada, codificados segundo MedDRA.</p> <p>Definições claras para eventos adversos graves, severos e relacionados ao tratamento.</p> <p>Descontinuações por eventos adversos foram objetivamente registradas.</p>	<p>Baixo Risco</p> <p>Desfechos de segurança estavam pré-especificados no protocolo.</p> <p>Foram relatados no artigo com os mesmos critérios.</p>	<p>Baixo risco</p>

FDA: Food and Drug Administration; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; LOCF: Last observation carried forward; MedRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Ambas as revisões sistemáticas apresentaram algumas fragilidades metodológicas na avaliação pelo AMSTAR-2. Shen et al., 2017 (47) foi julgada como qualidade criticamente baixa e Ruan et al., 2021 (48) com qualidade baixa (**Quadro 15**). A penalização na avaliação das revisões sistemáticas incluídas esteve associada, principalmente, a falta de protocolo e de relato de lista e motivo de estudos incluídos, bem como ausência de detalhamento de fontes de financiamento dos estudos incluídos.

Quadro 15 - Avaliação das revisões sistemáticas incluídas pelo parecerista pelo AMSTAR-2

Itens do AMSTAR-2		Shen et al., 2017	Ruan et al., 2021
1	As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim
2	O relato continha declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos antes de sua realização e justificou desvios do protocolo?	Não	Não
3	Os autores explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim
4	Os autores usaram uma estratégia abrangente de pesquisa?	Sim	Sim
5	Os autores realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Não	Não
6	Os autores executaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim
7	Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram?	Não	Não
8	Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim
9	Os autores utilizaram técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos?	Sim	Sim
10	Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Não
11	Se metanálise foi realizada, os autores utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	Sim	Sim
12	Se metanálise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não	Sim
13	Os autores da revisão consideraram o RoB nos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Sim
14	Os autores forneceram explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada?	Sim	Não
15	Se houve síntese quantitativa, realizaram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu impacto nos resultados da revisão?	Sim	Sim
16	Foi relatada alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento?	Sim	Sim
Confiança geral nos resultados		Criticamente baixa	Baixa

6.4. Efeitos desejáveis da tecnologia

Mudança no escore da UPDRS

Foram identificados uma revisão sistemática e seis ECRs que avaliaram o dicloridrato de pramipexol LP, em comparação ao dicloridrato de pramipexol LI, na alteração dos escores da escala UPDRS. Os seis ECRs identificados foram incluídos na revisão sistemática conduzida por Shen et al., 2017 (47) que avaliou a eficácia do dicloridrato de pramipexol LP em relação a LI (39,41–43,45,46) utilizando como desfecho a variação nos escores da escala UPDRS, partes II, III e o subtotal partes II + III. Assim, os resultados para o desfecho de mudança no escore da escala UPDRS serão descritos conforme relatado por Shen et al., 2017 (47).

Os autores extraíram as médias e desvios padrão dos escores finais e de linha de base de cada estudo, permitindo o cálculo da diferença média ponderada entre os grupos. Como não foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos, foi aplicado o modelo de efeitos fixos para a análise estatística.

De acordo com a escala UPDRS, maiores escores estão associados a pior desempenho e maior gravidade da doença. Todos os seis ECRs (39,41–43,45,46) relataram resultados isolados da parte II (DM 0,13; IC 95% –0,18 a 0,44; $p = 0,42$) e da parte III (DM –0,28; IC 95% –0,97 a 0,42; $p = 0,44$) e em ambos os domínios não foram observadas diferenças significativas entre as duas formulações (47). Esses achados são corroborados pela metanálise de rede de Ruan et al., 2021 (48).

A revisão sistemática com meta-análise em rede publicada por Ruan et al., 2021 (48) também avaliou a mudança de escore por meio da escala UPDRS. No ranqueamento de probabilidade pelo método *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA), que comparou seis intervenções no domínio UPDRS III, o dicloridrato de pramipexol LI ocupou o 1º lugar (SUCRA de 61,42%), enquanto a versão LP ficou em 5º lugar entre os seis medicamentos analisados (SUCRA de 36,07%) como apresentado na **Figura 5**. Apesar da diferença média (DM) de 1,1 (IC 95% -2,4 a 4,66) entre as formulações, não foi identificada significância estatística da estimativa de efeito.

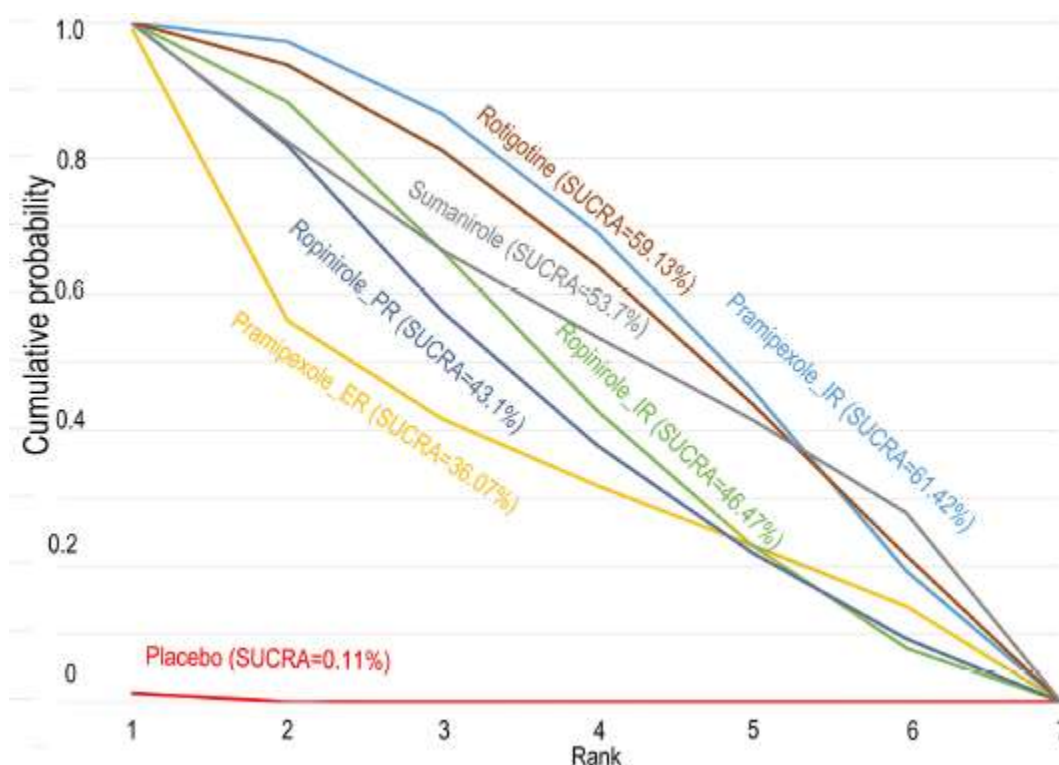


Figura 5 - Área sob a curva de classificação cumulativa para as intervenções comparadas com base em UPDRS III
 Fonte: Ruan et al., 2021 (48)

O desfecho composto pela soma dos escores das partes II e III da escala UPDRS também foi relatado por Shen et al., 2017 (47) e os resultados da meta-análise estão apresentados na Erro! Fonte de referência não encontrada.6. O uso combinado das partes II (experiências motoras de vida diária, autorreferidas pelo paciente) e III (exame motor, avaliado pelo médico) é destacado nos estudos porque integra a perspectiva funcional do paciente com a avaliação objetiva do examinador (49).

Considerando que menores valores da escala indicam melhor controle da doença, a comparação da soma dos escores das partes II e III da escala UPDRS entre o dicloridrato de pramipexol LP e LI indicou uma diferença média de DM: $-0,26$ (IC 95% $-1,15$ a $0,64$; $p = 0,57$). No entanto, o intervalo de confiança amplo, que inclui o valor nulo, indica ausência de diferença estatisticamente significativa (47). Esse resultado analisado de forma integrada aos anteriormente relatados para as partes II e III separadamente, reforça que as duas formulações proporcionaram melhora clínica semelhante tanto nos sintomas motores quanto nas atividades diárias, sem evidência de superioridade de uma sobre a outra.

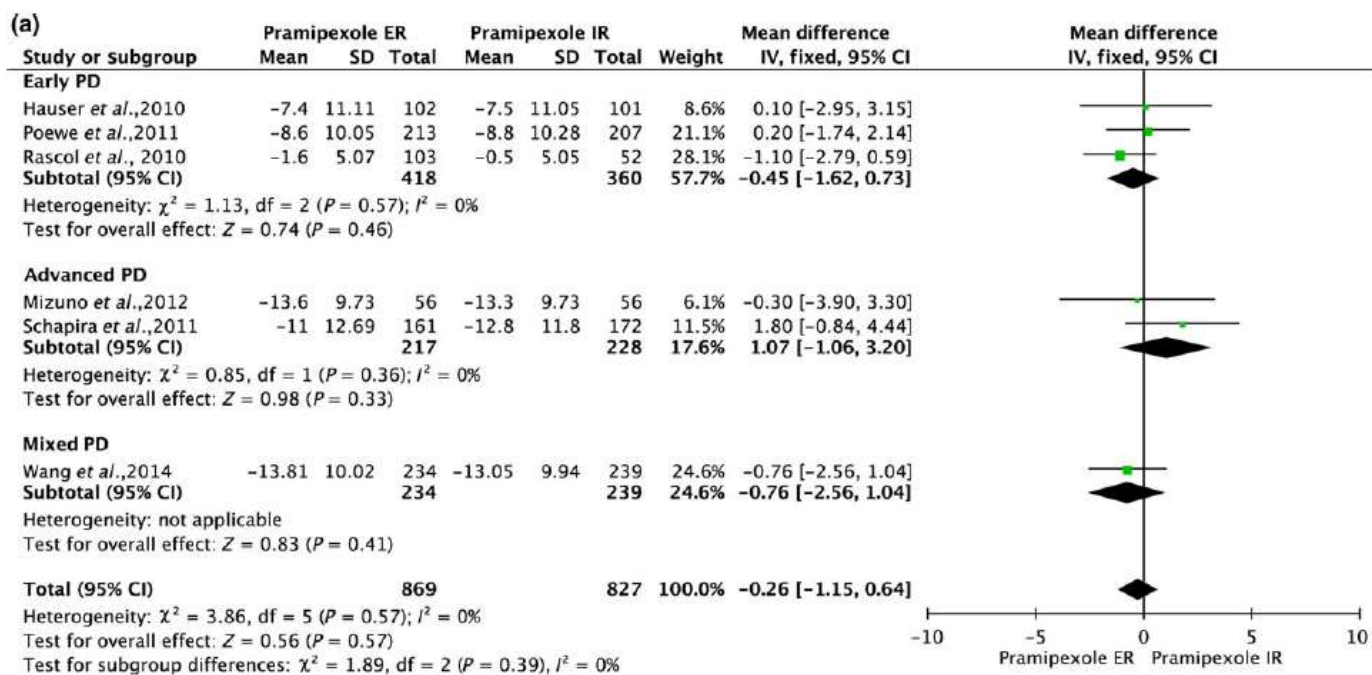


Figura 6 - Efeito do pramipexol LP versus pramipexol LI na pontuação subtotal da UPDRS Parte II + III

Fonte: Shen *et al.*, 2017 (47)

A magnitude da variação nos escores da UPDRS pode ter sido influenciada pela diferença nos tempos de seguimentos dos estudos (de 9 a 33 semanas), devido ao pico de resposta geralmente observado nas primeiras 8 semanas e à estabilização ou redução subsequente (39,42,43,50). A baixa heterogeneidade encontrada na metanálise sugere que o impacto dessas diferenças foi limitado.

Taxa de respondedores (CGI-I e PGI-I)

A taxa de respondedores foi avaliada nos ECRs por meio das escalas de impressão global de melhora, tanto pelo médico (CGI-I) quanto pelo paciente (PGI-I). As duas escalas utilizadas seguem o formato de 7 pontos, variando de “muito pior” (escore = 7) a “muito melhor” (escore = 1).

Seis ECRs (39,41–43,45,46) avaliaram a taxa de respondedores pelas escalas CGI-I e PGI-I. A taxa de respondedores avaliada pelo médico (CGI-I) resultou em RR de 0,97 (IC 95% 0,88 a 1,06), com baixa heterogeneidade ($I^2 = 2,7\%$), indicando ausência de diferença significativa entre dicloridrato de pramipexol LP e LI na proporção de respondedores, como apresentado na Figura 7.

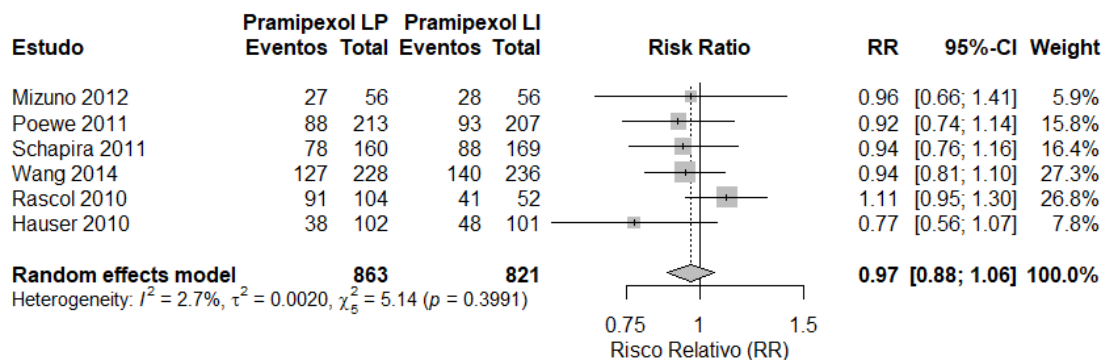


Figura 7 - Efeito do pramipexol LP *versus* pramipexol LI na taxa de respondedores para CGI-I
Fonte: elaborado pelo NATS

Da mesma forma, a taxa de respondedores avaliada pelo paciente (PGI-I) demonstrou um RR de 1,03 (IC 95% 0,92 a 1,16), com heterogeneidade moderada ($I^2 = 25,6\%$), também sem diferença estatisticamente significativa entre as formulações, como apresentado na **Figura 8**.

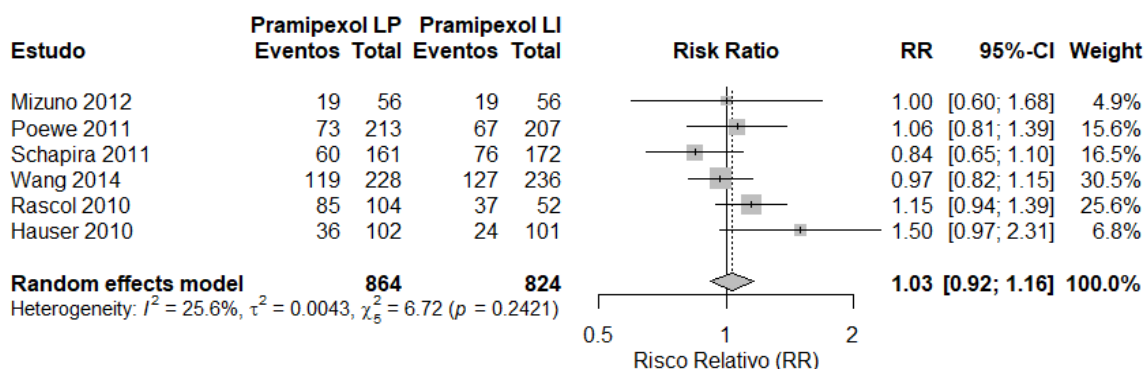


Figura 8 - Efeito do pramipexol LP *versus* pramipexol LI na taxa de respondedores para PGI-I
Fonte: elaborado pelo NATS

No entanto, houve diferenças metodológicas notáveis entre os estudos quanto à definição de respondedores e ao tempo de seguimento.

Em relação à definição de respondedores, cinco dos seis estudos (Hauser et al., 2010 (41); Poewe et al., 2011 (42); Schapira et al., 2011 (43); Mizuno et al., 2012 (46); Wang et al., 2014 (45)) adotaram o critério padrão, considerando como respondedores apenas os pacientes classificados nos dois níveis mais altos da escala: “muito melhor” (*much improved*) ou “muitíssimo melhor” (*very much improved*). Esse limiar mais restrito reflete uma melhora clínica clara e perceptível, tanto na avaliação do médico quanto na percepção do paciente.

Por outro lado, o estudo de Rascol et al., 2010 (39), que avaliou a troca da formulação LI para LP, utilizou um critério mais amplo, incluindo como respondedores os pacientes classificados desde “inalterado” (*unchanged*) até “muitíssimo melhor”. Os autores argumentaram que essa escolha metodológica se justifica pelo objetivo do estudo que era demonstrar a viabilidade da substituição da formulação sem perda de eficácia, e que a manutenção do estado clínico pode ser considerada um resultado positivo nesse caso específico.

Outro aspecto importante é a variação no tempo de seguimento entre os estudos. Enquanto Poewe et al., 2011 (42) acompanhou os pacientes por 33 semanas, outros estudos como Wang et al., 2014 (45), Schapira et al., 2011 (43) e Hauser et al., 2010 (41) utilizaram 18 semanas como tempo final. Mizuno et al., 2012 (46) teve seguimento de 12 semanas, e Rascol et al., 2010 (39) apenas 9 semanas.

Essa variabilidade temporal pode influenciar diretamente a taxa de respondedores observada, uma vez que o tempo necessário para percepção de melhora pode variar entre pacientes e entre formulações, devido a diferenças farmacocinéticas e à adaptação individual ao tratamento (51).

Há risco de diluição ou superestimação do efeito terapêutico pois estudos com seguimento mais curto tendem a capturar respostas iniciais, enquanto estudos mais longos podem refletir estabilização ou flutuação da resposta clínica ao longo do tempo (51).

Adesão

Para possibilitar a comparação entre o dicloridrato de pramipexol LP e LI quanto à adesão ao tratamento, foi utilizada a persistência, definida como a proporção de pacientes que concluíram o estudo em cada grupo, como *proxy*. Nenhum dos estudos incluídos reportou adesão diária com critérios padronizados, como proporção de doses tomadas dentro de um intervalo específico. A persistência, por refletir a manutenção do tratamento ao longo do seguimento, foi considerada uma medida próxima e disponível em dois ECRs (39,42), detalhados na

Tabela 1.

O estudo de Rascol et al., 2010 (39) incluiu 156 pacientes, 104 tratados com dicloridrato de pramipexol LP e 52 tratados com dicloridrato de pramipexol LI. Em 9 semanas, 96,2% dos pacientes do grupo LP e 94,2% do grupo de LI foram considerados como aderentes ao tratamento, resultado em um RR de 1,02 (IC95% 0,95 a 1,10) – resultado que não demonstra diferença significativa entre as formulações.

Poewe et al., 2011 (42) randomizaram 539 pacientes, sendo 223 no grupo dicloridrato de pramipexol LP, 213 no grupo dicloridrato de pramipexol LI e 103 no grupo placebo. A comparação entre as duas formulações do dicloridrato de pramipexol em 33 semanas resultou em um RR de 1,01 (IC95%:0,94 a 1,09), sem indicação de diferença estatisticamente significativa entre as intervenções.

A análise mostra que, apesar da expectativa de maior adesão com a formulação LP, as taxas de persistência observadas foram igualmente elevadas em ambos os grupos. Isso indica que, no contexto controlado dos estudos, o acompanhamento próximo favoreceu a manutenção do tratamento independentemente da posologia, resultando em valores muito próximos entre LP e LI. Assim, os dados reforçam que ambas as formulações são bem toleradas e aceitas pelos pacientes, sem evidência de diferença significativa em termos de persistência.

Tabela 1 - Comparação dos resultados de adesão ao tratamento entre pramipexol LP e LI

Estudo	População	Tempo de seguimento	Proporção de pacientes que concluíram o tratamento	Comparação entre os grupos: RR (IC 95%)
Rascol et al., 2010 (39)	Pacientes com DP em estágio inicial	9 semanas	LP: 96,2% LI: 94,2%	1,02 (0,95 - 1,10)
Poewe et al., 2011 (42)	Pacientes com DP inicial não recebendo levodopa ou agonistas dopaminérgicos.	33 semanas	LP: 97,3% LI: 96,2%	1,01 (0,94 - 1,09)

Notas: RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança; LP, liberação prolongada; LI, liberação imediata

Qualidade de vida

Em três ECRs incluídos (41–43), a qualidade de vida foi avaliada em momentos pré-definidos de seguimento, comparando-se os escores obtidos ao final do estudo com os valores de linha de base. O *Parkinson's Disease Questionnaire-39* (PDQ-39) foi aplicado para mensurar o impacto da doença em diferentes domínios da vida diária. Já o EuroQoL-5D (EQ-5D) foi utilizado apenas em sua componente de escala visual analógica (VAS), na qual os pacientes atribuíram uma pontuação ao seu estado de saúde geral.

Os resultados foram apresentados como variação média nos escores globais em relação à linha de base para cada grupo. As diferenças médias entre os grupos com respectivos IC de 95%, foram calculadas a partir dos dados originais dos estudos e estão apresentadas na **Tabela 2**. As diferenças médias entre o dicloridrato de pramipexol LP e LI nos escores de qualidade de vida foram pequenas e não atingiram significância estatística, tanto para o PDQ-39 quanto para o EQ-5D VAS. Em todos os casos, os IC incluíram o valor nulo, indicando ausência de superioridade de uma formulação sobre a outra.

Tabela 2 - Comparação dos resultados de qualidade de vida entre pramipexol LP e LI

Estudo	População	Tempo de seguimento	Instrumento	Comparação entre os grupos: DM (IC 95%)
Hauser et al., 2010 (41)	Pacientes com DP em estágio inicial	18 semanas	PDQ-39	1,0 (-3,8 a 5,8)
			EQ-5D VAS	-1,3 (-7,5 a 5,0)

Schapira et al., 2011 (43)	Pacientes com DP avançada apresentando flutuações motoras durante o uso de levodopa	18 semanas	PDQ-39	4,0 (-2,7 a 10,7)
Poewe et al., 2011 (42)	Pacientes com DP inicial não recebendo levodopa ou agonistas dopaminérgicos.	33 semanas	PDQ-39 EQ-5D VAS	2,7 (-0,2 a 5,6) -1,7 (-5,6 a 2,2)

Notas: DM, diferença média; IC, intervalo de confiança; PDQ, 39-item Parkinson Disease Questionnaire; EQ-5D VAS, EuroQoL-5D visual analog scale

Tempo on e tempo off

Foram identificados três ECRs (42,43,46) e duas revisões sistemáticas que avaliaram o desfecho de tempo *on* e *off*. Os três ECRs identificados foram incluídos na revisão sistemática de Shen et al., 2017 (47) e na revisão de Ruan et al., 2021 (48).

Shen et al., 2017 (47) comparou a porcentagem de tempo *on* e *off* entre as formulações de dicloridrato de pramipexol de LP e LI. Esses desfechos foram mensurados por meio de diários de 24 horas preenchidos pelos pacientes ou cuidadores, onde o estado motor era registrado a cada 30 minutos nos dois dias anteriores às visitas clínicas (42,43,46). Em relação ao tempo *off*, a DM entre dicloridrato de pramipexol LP e LI foi de 1,72 (IC 95% -0,86 a 4,30; $p = 0,76$), sem diferença significativa (47). Da mesma forma, para o tempo *on*, não foram observadas diferenças significativas entre as formulações em nenhuma das subcategorias: *on* sem discinesia (DMP 0,51; IC 95% -2,65 a 3,67; $p = 0,20$), *on* com discinesia não problemática (DMP -0,55; IC 95% -1,38 a 0,28; $p = 0,76$) e *on* com discinesia problemática (DMP -0,52; IC 95% -1,29 a 0,24; $p = 0,18$) (47).

Na revisão sistemática de Ruan et al., 2021 (48) foram considerados os mesmos três ECRs identificados neste relatório (42,43,46). Os desfechos foram mensurados como variação média em horas por dia desde o *baseline* até o *endpoint* (48).

Ambas as formulações foram incluídas na metanálise em rede de tempo *off*, porém somente dicloridrato de pramipexol LI foi incluído na rede de tempo *on*. Os autores afirmaram que houve dados faltantes para o dicloridrato de pramipexol LP e por isso ele não foi adicionado às comparações (48).

A DM entre o dicloridrato de pramipexol LI e LP no tempo *off* foi de 0,52 horas (IC 95% 0,01 a 1,01), indicando uma superioridade estatística da formulação LI na redução do tempo *off* dentro da rede (48). Neste desfecho, que contou com um ranking de 9 intervenções no total, o dicloridrato de pramipexol LI ocupou a 3ª posição (SUCRA = 67,83%), enquanto o dicloridrato de pramipexol LP ocupou a 5ª posição (SUCRA = 34,9%) (48).

Como o limite inferior do IC está muito próximo de zero (0,01), a margem de superioridade é estreita e pode variar com a inclusão de novos estudos ou quando as evidências diretas são agregadas em uma metanálise tradicional, que foi observado nos resultados de Shen et al., 2017 (47) que demonstra não existir superioridade entre as formulações.

É importante considerar que os três estudos incluídos em ambas as metanálises apresentaram tempos de seguimento distintos: Mizuno et al., 2012 avaliou os desfechos em 12 semanas (46), Schapira et al., 2011 em 18 semanas (43) e Poewe et al., 2011 em 33 semanas (42). Essa variação temporal pode impactar os resultados, já que a resposta clínica ao tratamento, a estabilização dos sintomas motores e a ocorrência de complicações como *wearing-off* podem se manifestar em momentos diferentes (52,53). Pequenas diferenças podem ser mascaradas ou amplificadas dependendo do ponto de avaliação escolhido.

6.5. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Foram identificados duas revisões sistemáticas (47) e seis ECRs (39,41–43,45,46) que avaliaram o dicloridrato de pramipexol LP, em comparação ao dicloridrato de pramipexol LI, em relação aos desfechos de segurança. Os seis ECRs identificados foram incluídos na revisão sistemática conduzida por Shen et al., 2017 (47), cuja mensuração de desfechos de segurança foi realizada por meio da contagem de EAs relatados nos estudos, incluindo total de EAs, EAs considerados relacionados ao tratamento e número de pacientes que descontinuaram devido a EAs (39,41–43,45,46). Para cada desfecho, foi calculado o RR com IC de 95%, utilizando modelo de efeitos fixos em razão da ausência de heterogeneidade estatística entre os estudos (47).

A análise agrupada mostrou que não houve diferença significativa entre as formulações quanto à ocorrência de eventos adversos totais (RR 0,97; IC 95% 0,92 a 1,03), eventos adversos relacionados ao tratamento (RR 0,95; IC 95% 0,87 a 1,04) e descontinuação por eventos adversos (RR 1,09; IC 95% 0,76 a 1,56) (47), como detalhado na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Resultados de segurança gerais e de análises de subgrupo entre pramipexol LP e pramipexol LI

Estágio	Eventos adversos totais [RR (IC 95%)]	Eventos adversos relacionados ao tratamento [RR (IC 95%)]	Descontinuação por eventos adversos [RR (IC 95%)]
DP geral	0,97 (0,92 a 1,03)	0,95 (0,87 a 1,04)	1,09 (0,76 a 1,56)
DP inicial	1,04 (0,96 a 1,12)	0,98 (0,87 a 1,11)	1,17 (0,73 a 1,86)
DP avançada	0,90 (0,97 a 1,03)	0,89 (0,73 a 1,08)	1,05 (0,46 a 2,37)

Notas: RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança

Esses resultados são complementados pela metanálise em rede de Ruan et al., 2021 (48), que incluiu o dicloridrato de pramipexol em uma análise de segurança abrangendo oito intervenções (sete medicamentos e placebo). No ranqueamento de probabilidade pelo método SUCRA para eventos adversos relacionados ao tratamento, a formulação

LP ocupou o 2º lugar na hierarquia de segurança (SUCRA de 63,61%), ficando atrás apenas do placebo. Já a formulação LI ocupou a 6ª posição (SUCRA de 29,94%, **Figura 9**) (48).

Apesar da diferença nas posições do *ranking*, a estimativa de efeito relativo na comparação direta entre as duas versões dentro da rede (log-RR -0,51; IC 95% -1,98 a 0,78) não demonstrou diferença estatisticamente significativa (48). Esse achado, integrado aos dados de Shen et al., 2017 (47) reforça que o dicloridrato de pramipexol LP e LI apresentam perfis de segurança e tolerabilidade semelhantes, sem evidência de maior risco associado a uma das formulações, com a versão LP apresentando uma tendência de melhor posicionamento no modelo de rede.

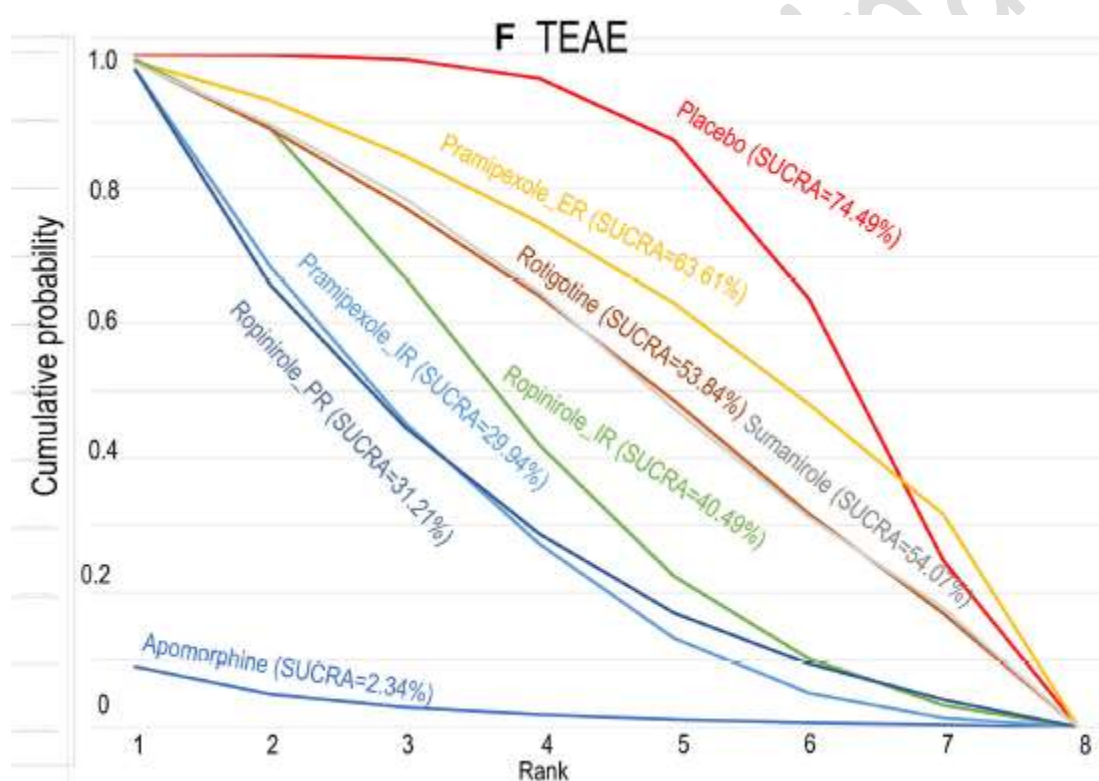


Figura 9 - Área sob a curva de classificação cumulativa para as intervenções comparadas com base em eventos adversos relacionados ao tratamento

Fonte: Ruan et al., 2021 (48)

6.6. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS

A avaliação da certeza da evidência foi feita por dois revisores independentes, usando o sistema GRADE (40). As discordâncias foram resolvidas por consenso. O **Quadro 16** apresenta os detalhes da avaliação.

Todos os desfechos tiveram a certeza rebaixada no domínio imprecisão por cruzar a linha de nulidade do efeito no IC 95% em todos os conjuntos de dados analisados. Além disso, nos desfechos mudança no score da UPDRS, taxa de respondedores e qualidade de vida houve rebaixamento em dois níveis no domínio risco de viés porque o corpo de evidências inclui majoritariamente ECRs com risco de viés alto ou incerto, pelos motivos explicitados na seção 6.3. Risco de viés dos estudos incluídos pelo NATS, resultando em certeza muito baixa da evidência.

Pelo mesmo motivo, também ocorreu rebaixamento no domínio risco de viés para os desfechos adesão, tempo *on* e tempo *off*. A diferença é que a evidência foi rebaixada em um nível porque o risco de viés de pelo menos metade dos estudos que compõem a evidência foi incerto, resultando em certeza baixa.

O conjunto da evidência para os desfechos eventos adversos totais, eventos adversos relacionados ao tratamento e descontinuação por eventos adversos a evidência possui 6 ECRs e dois foram julgados com algumas preocupações, o que representa 33% do total de estudos avaliados. Sendo assim, a evidência não foi rebaixada visto que a maior parte dos ECRs apresentou baixo risco de viés. Com o rebaixamento no domínio imprecisão, esses desfechos foram classificados com certeza moderada.

Quadro 16 – Avaliação da certeza das evidências da comparação do efeito de pramipexol LP e pramipexol LI de acordo com o NATS

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Mudança no escore da UPDRS

6	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	869	827	-	-	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	---	---------------------	---------

Taxa de respondedores (CGI-I)

6	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	449/863 (52.0%)	438/821 (53.3%)	RR 0.97 (0.88 para 1.06)	16 menos por 1.000 (de 64 menos para 32 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------------	--------------------	------------------------------------	---	---------------------	------------

Taxa de respondedores (PGI-I)

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
6	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	392/864 (45.4%)	350/824 (42.5%)	RR 1.03 (0.92 para 1.16)	13 mais por 1.000 (de 34 menos para 68 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

Adesão

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	259	317	-	-	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	---	---------------	---------

Qualidade de vida

3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	477	475	-	-	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	---	---------------------	------------

Tempo on^c

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	432	429	DMP 0,5 (-2,65 a 3,67)	-	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Tempo off^c

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	432	429	DMP 1,72 (-0,86 a 4,30)	-	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	----------------------------	---	---------------	------------

Eventos adversos totais

6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	525/781 (67.2%)	523/735 (71.2%)	RR 0.97 (0.92 para 1.03)	21 menos por 1.000 (de 57 menos para 21 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------------	--------------------	------------------------------------	---	------------------	------------

Eventos adversos relacionados ao tratamento

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	370/781 (47.4%)	379/735 (51.6%)	RR 0.89 (0.73 para 1.08)	57 menos por 1.000 (de 139 menos para 41 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Descontinuação por eventos adversos

6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	47/781 (6.0%)	43/735 (5.9%)	RR 1.05 (0.46 para 2.37)	3 mais por 1.000 (de 32 menos para 80 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	------------------------------------	---	------------------	------------

Notas: a. o corpo de evidências é fortemente influenciado por estudos com risco de viés incerto ou alto. b. o intervalo de confiança de 95% cruza a linha do não efeito. c. avaliação baseada nos resultados dos desfechos de porcentagem tempo on e tempo off relatados por Shen et al., 2017.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência clínica analisada demonstra que o dicloridrato de pramipexol LP apresenta eficácia e segurança comparáveis à formulação LI no tratamento de pacientes com DPI. Ambas as formulações proporcionaram melhora clínica semelhante nos sintomas motores e funcionalidade, conforme evidenciado pela variação do escore UPDRS subtotal (Partes II + III), que apresentou uma DM de $-0,26$ (IC 95% $-1,15$ a $0,64$) (47). Resultados de equivalência também foram observados nas análises isoladas da Parte II (DM $0,13$; IC 95% $-0,18$ a $0,44$) e Parte III (DM $-0,28$; IC 95% $-0,97$ a $0,42$) da escala.

Em relação ao controle motor diário, o tempo *off* mostrou-se equivalente entre as formulações, com uma DM de $1,72$ (IC 95% $-0,86$ a $4,30$) (47). Da mesma forma, não foram observadas diferenças significativas no tempo *on* em nenhuma de suas subcategorias: *on* sem discinesia (DMP $0,51$; IC 95% $-2,65$ a $3,67$), *on* com discinesia não problemática (DMP $-0,55$; IC 95% $-1,38$ a $0,28$) e *on* com discinesia problemática (DMP $-0,52$; IC 95% $-1,29$ a $0,24$) (47).

No que se refere à percepção de melhora global e bem-estar, a qualidade de vida mensurada pelo questionário PDQ-39 não apresentou superioridade de uma formulação sobre a outra, com DM variando entre $1,0$ (IC 95% $-3,8$ a $5,8$) e $4,0$ (IC 95% $-2,7$ a $10,7$) em diferentes estudos (41–43). Resultados similares de equivalência foram encontrados na escala visual analógica EQ-5D VAS, com DM de $-1,3$ (IC 95% $-7,5$ a $5,0$) e $-1,7$ (IC 95% $-5,6$ a $2,2$) (41,42). A taxa de respondedores também foi similar tanto na avaliação médica pelo CGI-I (RR $0,97$; IC 95% $0,88$ a $1,06$) quanto na percepção do paciente pelo PGI-I (RR $1,03$; IC 95% $0,92$ a $1,16$).

Embora a formulação LP vise maior conveniência posológica, a persistência ao tratamento nos ECRs foi igualmente elevada entre LP e LI nos estudos de Rascol et al., 2010 (39) (RR $1,02$; IC 95% $0,95$ a $1,10$) e Poewe et al., 2010 (42) (RR $1,01$; IC 95% $0,94$ a $1,09$). Esse resultado provavelmente reflete o contexto de estudo controlado, em que o acompanhamento próximo favorece a manutenção do tratamento independentemente da posologia.

No que tange aos efeitos indesejáveis, o perfil de segurança e tolerabilidade foi similar entre as apresentações. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos totais (RR $0,97$; IC 95% $0,92$ a $1,03$) (47) ou de eventos relacionados especificamente ao tratamento (RR $0,95$; IC 95% $0,87$ a $1,04$) (47). A taxa de descontinuação da terapia devido a eventos adversos também foi comparável, com um RR de $1,09$ (IC 95% $0,76$ a $1,56$) (47).

Em suma, o balanço clínico sustenta uma equivalência terapêutica entre o dicloridrato de pramipexol LP e o dicloridrato de pramipexol LI, com certeza de evidência moderada fundamentada em estimativas de efeito que cruzam a linha de nulidade em todos os conjuntos de dados analisados.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação econômica, o demandante encaminhou um modelo de custo-minimização comparando o dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação imediata em relação ao dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação prolongada para o tratamento de pacientes adultos com doença de Parkinson.

A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (54). Além disso, é apresentada uma análise de custo-minimização alternativa àquela submetida pelo demandante.

7.1 Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo demandante

O demandante apresentou um modelo de custo-minimização considerando equivalência de eficácia e segurança entre as intervenções comparadas. Uma análise crítica de cada parâmetro utilizado nos modelos está descrita no **Quadro 17**.

Quadro 17 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização.	Adequado. A partir dos estudos incluídos na revisão sistemática descrita neste relatório, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para desfechos de eficácia (como mudança no escore UPDRS) e segurança (como eventos adversos totais) e, dessa forma, a utilização de uma análise de custo-minimização foi considerada aceitável.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Pramipexol comprimido de liberação imediata X pramipexol comprimido de liberação prolongada	Adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com doença de Parkinson idiopática.	Adequado.
Horizonte temporal	Um ano.	Adequado.
Taxa de desconto	Não foram aplicadas taxas de desconto.	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador).	Adequado.
Medidas da efetividade	Não aplicável.	Adequado. As efetividades foram consideradas equivalentes.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Pramipexol comprimido de liberação prolongada: preço proposto pelo demandante. Pramipexol comprimido de liberação imediata: preço médio de acordo com o Painel de Preços em Saúde (08/08/2025).	Parcialmente adequado. Dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação prolongada: devido diferenças de valores em relação ao preço proposto pelo demandante quando comparado do PMVG (alíquota de 18% no ICMS) e ao preço praticado em compras públicas, optou-se por apresentar

		uma análise de cenário baseada na diferença de preço da intervenção. Dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação imediata: sendo um medicamento do Ceaf (grupo de financiamento 1A), para o custeio foi utilizada a média de preço segundo DAF.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado.
Método de modelagem	Diferença de custo.	Adequado.
Pressupostos do modelo	Os pressupostos do modelo não foram apresentados explicitamente, mas o principal pressuposto assumido pelo demandante foi a equivalência entre as tecnologias comparadas.	Adequado. Os resultados das análises de comparação de eficácia e segurança do dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada vs dicloridrato de pramipexol de liberação imediata não demonstram diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística.	Parcialmente adequado. A análise de sensibilidade apresentada pelo demandante utilizou apenas o custo unitário das três apresentações do dicloridrato de pramipexol de liberação imediata e a dose média do medicamento, deixando de considerar o custo de tratamento com o dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada.

Notas: BPS: Banco de Preços em Saúde; Ceaf: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; DAF: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; PPS: Painel de Preços em Saúde; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS comparando o custo de tratamento anual do pramipexol na apresentação de comprimido de liberação prolongada em relação ao custo do pramipexol comprimido de liberação imediata em esquema de indução ou manutenção para o tratamento da doença de Parkinson em um horizonte temporal de um ano.

A tecnologia avaliada pela custo-minimização foi o pramipexol de liberação prolongada nas apresentações de comprimido 0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg. O pramipexol na apresentação de comprimido de liberação prolongada possui registro válido na Anvisa, mas não é disponibilizado pelo SUS.

O comparador da custo-minimização foi o pramipexol de liberação imediata nas apresentações de 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg – recomendado no PCDT vigente de doença de Parkinson (11) e disponibilizado pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf), grupo de financiamento 1A (55).

O tratamento da doença Parkinson com pramipexol, tanto na apresentação de liberação prolongada, como na de liberação imediata, baseia-se em duas etapas principais: o tratamento de indução, também chamado de tratamento inicial, e o tratamento de manutenção. Em ambos os casos, a bula recomenda que o tratamento de indução seja iniciado

com dose de 0,375 mg/dia e aumento gradual em 5 a 7 dias (31,56). A partir da quarta semana, caso necessário, de acordo com avaliação médica, deve ser acrescentado semanalmente 0,75 mg à dose diária, com dose máxima de 4,5 mg/dia (31,56). O esquema posológico ascendente do tratamento de indução é apresentado na **Tabela 4**. No tratamento de manutenção a dose diária deve estar situada entre a dose mínima, 0,375 mg/dia, e a dose máxima, 4,5 mg/dia (31,56).

Tabela 4 - Dose diária total para tratamento de indução da doença Parkinson com pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata

Semana	Dose diária total
1	0,375 mg
2	0,75 mg
3	1,5 mg
4	2,25 mg
5	3 mg
6	3,75 mg
7	4,5 mg

Fonte: Bula pramipexol comprimido liberação imediata. Bula pramipexol comprimido de liberação prolongada.

Apesar da dose de manutenção se situar no intervalo entre 0,375 mg/dia e 4,5 mg/dia, a análise de custo minimização apresentada pelo demandante considera uma dose média de 3 mg/dia de pramipexol para ambas as apresentações (LP e LI) de acordo com o relatado em estudos clínicos randomizados identificados em revisão sistemática (42,43).

O custeio do tratamento anual com o pramipexol comprimido de liberação prolongada adotou o preço proposto pelo demandante para incorporação do medicamento, com um desconto de 39,33% em relação ao PMVG com alíquota de 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) segundo Lista de Preço de Medicamentos publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de agosto de 2025.

Para custeio do tratamento anual do comparador (pramipexol LI), o demandante utilizou o preço médio de compras homologadas entre 2024 e 2025, disponibilizados pelo Painel de Preços em Saúde e consultados em 08 de agosto de 2025. O preço unitário dos medicamentos comparados na análise de custo-minimização realizada pelo demandante é apresentado na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Preço unitário do pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata utilizadas pelo demandante

Medicamento	Preço unitário	Referência
Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada	0,375 mg: R\$ 1,12 0,75 mg: R\$ 2,10 1,5 mg: R\$ 4,21	Desconto comercial de 39,33% no preço CMED PMVG 18% (agosto de 2025)

Cloridrato de pramipexol de liberação imediata	0,125 mg: R\$ 0,65 0,25 mg: R\$ 1,23 1 mg: R\$ 3,01	Painel de Preços da Saúde (acessado em 08/08/2025)
---	---	---

Notas: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. **Fonte:** relatório do demandante.

Considerando os dados assumidos pelo demandante, o custo médio de tratamento de indução anual com pramipexol de liberação prolongada foi igual a R\$ 2.922,65, enquanto o mesmo custo considerando o pramipexol de liberação imediata foi igual a R\$ 3.202,71, com custo incremental de - R\$ 280,06. Já o custo médio de tratamento de manutenção anual com o pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e de liberação imediata foi igual a R\$ 3.062,00 e R\$ 3.286,92, respectivamente, com custo incremental de - R\$ 224,92. Os resultados são apresentados na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Resultado da análise de custo minimização realizada pelo demandante

Medicamento	Tratamento de indução	Tratamento de manutenção
Pramipexol de liberação prolongada	R\$ 2.922,65	R\$ 3.062,00
Pramipexol de liberação imediata	R\$ 3.202,71	R\$ 3.286,92
Custo incremental	-R\$ 280,06	-R\$ 224,92

Fonte: relatório do demandante

Após a avaliação crítica da custo-minimização apresentada pelo demandante, notou-se diferenças em relação aos preços das tecnologias utilizadas no modelo e aqueles identificados pelos pareceristas. Nesse sentido, optou-se por apresentar a análise de custo-minimização ajustada de acordo com o custo de tratamento anual calculado com base em preços atualizados.

7.2 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas

Foram realizadas análises adicionais com base no modelo custo-minimização apresentado pelo demandante. Para isso, assumiu-se como pressuposto que a efetividade e segurança das intervenções comparadas seria equivalente com base nos resultados dos estudos identificados na revisão sistemática descrita neste relatório.

Foi mantido o horizonte temporal de um ano, sem aplicação de taxa de desconto, como priorizado pela Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica (54).

Considerando que o dicloridrato de pramipexol LI é adquirido 100% via Acordo de Cooperação Técnica junto ao Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), e disponibilizado pelo Ceaf, o preço unitário do comprimido foi atualizado conforme o preço atualmente pactuado nesse acordo e informado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF).

Para o dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação prolongada foi considerado o preço de incorporação proposto pelo demandante (Cenário 1), com desconto de 39,33% em relação ao PMVG (alíquota de 18% no ICMS). Em

função do desconto aplicado no preço proposto pelo demandante e considerando o preço praticado em compras públicas, foi construído com um outro cenário (Cenário 2) no qual o preço do dicloridrato de pramipexol LP foi baseado na mediana de preços praticados em compras públicas segundo Painel de Preços em Saúde (PPS). A análise de sensibilidade foi realizada apenas para o cenário principal (Cenário 1).

O preço unitário das intervenções comparadas nas análises adicionais é apresentado na

Tabela 7.

Tabela 7 - Preço unitário do pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata utilizadas nas análises adicionais do parecerista

Medicamento	Preço unitário	Referência
Dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada	Cenário 1 0,375 mg: R\$ 1,12 0,75 mg: R\$ 2,10 1,5 mg: R\$ 4,21	Preço proposto pelo demandante CMED PMVG 18% - Desconto comercial de 39,33%
	Cenário 2 0,375 mg: R\$ 1,47 0,75 mg: R\$ 2,37 1,5 mg: R\$ 3,70	Painel de Preços em Saúde
Dicloridrato de pramipexol de liberação imediata	0,125 mg: R\$ 0,19 0,25 mg: R\$ 0,55 1 mg: R\$ 1,61	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Notas: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. Fonte: relatório do demandante

Para ambas as intervenções comparadas, o custo anual de tratamento foi calculado considerando o menor número de comprimidos utilizados por dose diária total. A dose média de 3 mg/dia foi mantida com base no relato de estudos clínicos (34,34,41). Tendo em vista que se trata da comparação de um mesmo princípio ativo em apresentações diferentes e considerando sua equivalência em relação à eficácia e segurança, assumiu-se o pressuposto de que demais recursos de tratamento e acompanhamento seriam iguais entre as intervenções.

Na atualização realizada pelos pareceristas, para o **Cenário 1**, o custo médio de tratamento de indução anual com dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada foi igual a R\$ 3.043,18, enquanto o mesmo custo considerando o dicloridrato de pramipexol de liberação imediata foi igual a R\$ 1.762,28, com custo incremental de R\$ 1.280,90. Já o custo médio de tratamento de manutenção anual com o dicloridrato de pramipexol nas apresentações de liberação prolongada e de liberação imediata foi igual a R\$ 3.064,88 e R\$ 1.756,15, respectivamente, com custo incremental de R\$ 1.308,73.

No cenário que utiliza o preço do dicloridrato de pramipexol liberação prolongada de acordo com o PPS (**Cenário 2**), no entanto, o custo médio de tratamento de indução anual foi de R\$ 2.685,27 com dicloridrato de pramipexol de

liberação prolongada e de R\$ 1.762,28 com dicloridrato de pramipexol de liberação imediata, com custo incremental igual a R\$ 922,99. O custo incremental do tratamento de manutenção anual foi semelhante, igual a R\$ 937,45.

Os resultados para ambos os cenários são apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Resultado da atualização da análise de custo-minimização realizada pelo parecerista

Medicamento	Tratamento de indução	Tratamento de manutenção
Cenário 1: preço proposto pelo demandante		
Pramipexol de liberação prolongada	R\$ 3.043,18	R\$ 3.064,88
Pramipexol de liberação imediata	R\$ 1.762,28	R\$ 1.756,15
Custo incremental	R\$ 1.280,90	R\$ 1.308,73
Cenário 2: preço PPS		
Pramipexol de liberação prolongada	R\$ 2.685,27	R\$ 2.693,60
Pramipexol de liberação imediata	R\$ 1.762,28	R\$ 1.756,15
Custo incremental	R\$ 922,99	R\$ 937,45

Notas: PMVG: Preço Máximo de Venda Governo; PPS: Painel de Preços em Saúde

De acordo com a análise de sensibilidade determinística para tratamento de indução do Cenário 1, os parâmetros que mais afetaram o resultado do modelo foram o custo do comprimido de dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada de 1,5 mg, dose média e o custo do comprimido de liberação imediata de 1 mg. Os resultados da análise de sensibilidade determinística são apresentados na **Tabela 9** e na **Figura 10**.

Tabela 9 - Resultados da análise de sensibilidade determinística realizada pelo parecerista para o Cenário 1

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo pramipexol liberação prolongada: 1,5mg	R\$ 980,31	R\$ 3.222,98
Dose média	R\$ 334,12	R\$ 982,36
Custo pramipexol liberação imediata: 1mg	R\$ 1.449,77	R\$ 943,18
Custo pramipexol liberação prolongada: 0,75mg	R\$ 1.277,96	R\$ 1.300,08
Custo pramipexol liberação imediata: 0,25mg	R\$ 1.287,86	R\$ 1.267,00
Custo pramipexol liberação prolongada: 0,375mg	R\$ 1.280,12	R\$ 1.286,01
Custo pramipexol liberação imediata: 0,125mg	R\$ 1.281,32	R\$ 1.280,08

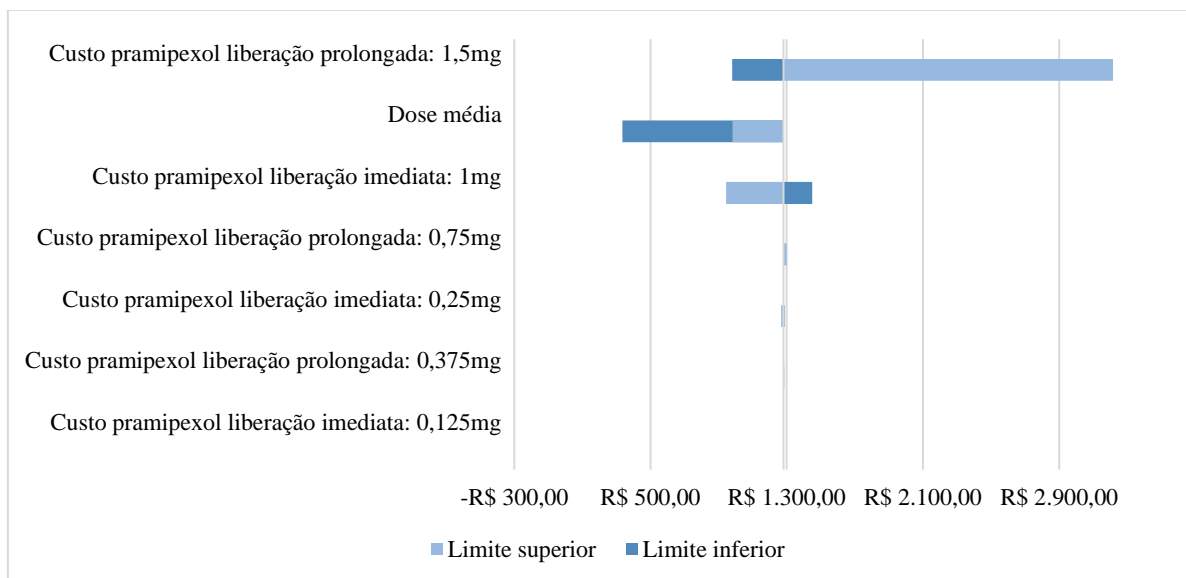


Figura 10 - Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista

7.3 Impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) considerando como cenário referência a utilização do dicloridrato de pramipexol de liberação imediata para pacientes com doença de Parkinson, com cenário alternativo associado à substituição do dicloridrato de pramipexol de liberação imediata para o dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada. As principais características da AIO foram resumidas e comentadas no **Quadro 18**.

Quadro 18 - Parâmetros do modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante e comentários do parecerista

Parâmetro	Especificação	Comentários
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Pramipexol comprimido de liberação imediata X pramipexol comprimido de liberação prolongada.	Adequado.
População-alvo	Pacientes adultos com doença de Parkinson idiopática.	Adequado.
População elegível	Projeção por tendência linear para os anos de 2025 a 2029 de acordo com pacientes únicos com doença de Parkinson (CID G20) segundo dados do DATA-SUS para os anos de 2019 a 2023.	Parcialmente adequado. Não foi apresentada metodologia de estimativa de pacientes únicos com CID G20. Além disso, a população elegível foi calculada para os anos de 2025 e 2029 – o que demanda atualização. Nesse sentido, a população elegível da análise de impacto orçamentário foi ajustada conforme projeção para os anos de 2026 a 2030 do número de usuários em uso de medicamentos do Ceaf, recomendados no PCDT vigente e utilizados para o controle de sintomas da doença de Parkinson,

		(CID G20) de acordo com dados disponibilizados pelo SABELS para os anos de 2017 a 2025.
Horizonte temporal	Um ano.	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Pramipexol comprimido de liberação prolongada: preço proposto pelo demandante. Pramipexol comprimido de liberação imediata: preço médio de acordo com o Painel de Preços em Saúde (08/08/2025).	Parcialmente adequado. Dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação prolongada: devido diferenças de valores em relação ao preço proposto pelo demandante quando comparado do PMVG (alíquota de 18% no ICMS) e ao preço praticado em compras públicas, optou-se por apresentar uma análise de cenário baseada na diferença de preço da intervenção. Dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação imediata: sendo um medicamento do Ceaf (grupo de financiamento 1A), para o custeio foi utilizada a média de preço segundo DAF.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística.	Parcialmente adequado. A análise de sensibilidade determinística realizada pelo demandante não apresentou o resultado em função da variação de parâmetros do modelo. Nesse sentido, a análise de sensibilidade foi refeita considerando novos parâmetros de população elegível, custos e participação de mercado.

Notas: BPS: Banco de Preços em Saúde; Ceaf: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; DAF: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; DATA-SUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; PPS: Painel de Preços em Saúde; SABELS: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais

7.4 Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

Na AIO realizada pelo demandante, a população elegível foi calculada por demanda aferida considerando o número de pacientes registrados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS) com o CID G20, correspondente a Doença de Parkinson, entre os anos de 2019 e 2023. Não foi apresentada metodologia de cálculo de pacientes únicos com CID G20 a partir de dados do DATA-SUS. O número de pacientes elegíveis entre os anos de 2025 e 2029 foram calculados com base em tendência linear. A projeção da população elegível é apresentada na **Tabela 10**.

Tabela 10 - População elegível da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

2025	2026	2027	2028	2029
63.248	64.955	66.663	68.370	70.078

Fonte: Relatório do demandante

O custeio do tratamento anual com o dicloridrato de LP adotou o preço proposto pelo demandante para incorporação do medicamento, com um desconto de 39,33% em relação PMVG com alíquota de 18% de Imposto sobre o ICMS segundo Lista de Preço de Medicamentos publicados pela CMED de agosto de 2025. Já para o custeio do tratamento anual do comparador (pramipexol LI), o demandante utilizou o preço médio de compras homologadas entre 2024 e 2025, disponibilizados pelo Painel de Preços em Saúde e consultados em 08 de agosto de 2025.

Foram apresentados dois cenários em função da participação de mercado do pramipexol LP. Para o cenário principal, projetado com base em análise de mercado, foi considerada uma participação de mercado de 5% para o pramipexol de liberação prolongada no primeiro ano, chegando a 60% no quinto ano. No cenário alternativo, foi estimada uma participação de 20%, chegando em 100% em 2026. A participação de mercado para os dois cenários é apresentada na **Tabela 11**.

Tabela 11. Participação de mercado da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário principal: análise de mercado					
Liberação imediata	95%	85%	75%	55%	40%
Liberação prolongada	5%	15%	25%	45%	60%
Cenário alternativo					
Liberação imediata	80%	60%	40%	20%	0%
Liberação prolongada	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: Relatório do demandante

Com base nos dados apresentados, para o cenário principal, com participação baseada em análise de mercado, foi estimado um impacto orçamentário de -R\$ 711.271 para o primeiro ano, chegando a -R\$ 9.457.016 em 2029 - correspondendo a um impacto orçamentário de -R\$ 23.028.032 em cinco anos. Os resultados são apresentados na **Tabela 12**.

Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário baseada em análise de mercado apresentada pelo demandante

Ano	Cenário projetado	Cenário referência	Incremental
2025	R\$ 207.178.530	R\$ 207.889.801	-R\$ 711.271
2026	R\$ 211.311.122	R\$ 213.502.546	-R\$ 2.191.424
2027	R\$ 215.366.901	R\$ 219.115.291	-R\$ 3.748.390
2028	R\$ 217.808.103	R\$ 224.728.035	-R\$ 6.919.932
2029	R\$ 220.883.764	R\$ 230.340.780	-R\$ 9.457.016
Total	R\$ 1.072.548.421	R\$ 1.095.576.453	-R\$ 23.028.032

Fonte: Relatório do demandante

Já para o cenário alternativo, foi estimado um impacto orçamentário de -R\$ 2.845.085 para o primeiro ano, chegando a -R\$ 15.761.693 em 2029 - correspondendo a um impacto orçamentário de -R\$ 45.748.811 em cinco anos (Tabela 13).

Tabela 13. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo apresentado pelo demandante

Ano	Cenário projetado	Cenário referência	Incremental
2025	R\$ 205.044.717	R\$ 207.889.801	-R\$ 2.845.085
2026	R\$ 207.658.749	R\$ 213.502.546	-R\$ 5.843.797
2027	R\$ 210.119.155	R\$ 219.115.291	-R\$ 8.996.135
2028	R\$ 212.425.934	R\$ 224.728.035	-R\$ 12.302.101
2029	R\$ 214.579.087	R\$ 230.340.780	-R\$ 15.761.693
Total	R\$ 1.049.827.642	R\$ 1.095.576.453	-R\$ 45.748.811

Fonte: Relatório do demandante

7.5 Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS

A análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante contemplou os anos de 2025 a 2029. Além disso, notou-se diferenças em relação aos preços das tecnologias e a população elegível estimada pelo demandante em comparação àquela estimada pelos pareceristas. Assim, uma análise de impacto orçamentário foi conduzida pelo NATS.

Na análise conduzida pelo NATS, o cenário referência esteve associada à utilização do dicloridrato de pramipexol de liberação imediata nas apresentações de comprimido de 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg, medicamento disponível no SUS e recomendado no PCDT de doença de Parkinson (11), enquanto o cenário alternativo avaliou a incorporação do dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada, nas apresentações de comprimido 0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg.

População elegível

O cálculo da população elegível foi realizado pelo método de demanda aferida. A população foi estimada com base no número de usuários em uso de medicamentos do Ceaf para o tratamento da doença de Parkinson (CID G20) de acordo com os dados disponibilizados pela Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) entre os anos de 2017 e 2025. Na análise, foram considerados usuários de medicamentos recomendados no PCDT vigente de doença de Parkinson (11) que são utilizados para o controle da doença.

A partir dos dados disponibilizados pela SIBEIS para os anos de 2017 a 2025, foi estimado o número de pacientes com doença de Parkinson elegíveis ao tratamento com dicloridrato de pramipexol para os anos de 2026 a 2030 por meio de regressão linear. Ressalta-se que o número de pacientes elegíveis pode estar abaixo do esperado uma vez que não foram contabilizados usuários de medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Mesmo presumindo

a possibilidade de subestimação, a estimativa do NATS ainda supera a quantidade de pacientes elegíveis calculada pelo demandante.

A população com doença de Parkinson elegível para o tratamento com dicloridrato de pramipexol entre os anos de 2026 e 2030 é apresentada na **Tabela 14**.

Tabela 14. População com doença de Parkinson elegível para o tratamento com pramipexol

2026	2027	2028	2029	2030
89.224	89.356	92.419	92.691	93.893

Custo dos tratamentos

Para o custeio do tratamento anual com dicloridrato de pramipexol de liberação imediata foi utilizado como preço unitário do comprimido a média de preço segundo DAF. Foi utilizada a posologia recomendada em bula com dose média diária de 3 mg/g de acordo com o relato de estudos clínicos (34,41,46).

Foram construídos dois cenários com base no preço da intervenção avaliada. No cenário principal (**Cenário 1**), para o dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação prolongada foi considerado o preço de incorporação proposto pelo demandante. Em função do desconto aplicado no preço proposto pelo demandante e considerando o preço praticado em compras públicas, foi construído um segundo cenário (**Cenário 2**), no qual o preço do dicloridrato de pramipexol comprimido de liberação prolongada foi baseado na média de preço praticado em compras públicas segundo DAF. Para o custeio do tratamento anual foi utilizada a posologia recomenda em bula e uma dose média diária de 3 mg/g de acordo com o relato de estudos clínicos (34,41,46). A análise de sensibilidade foi realizada apenas para o cenário principal (Cenário 1).

Para ambas as intervenções comparadas, o custo anual de tratamento foi calculado considerando o menor número de comprimidos utilizados por dose diária total. Tendo em visto que se trata da comparação de um mesmo princípio ativo em apresentações diferentes e considerando sua equivalência em relação à eficácia e segurança, assumiu-se o pressuposto de que demais recursos de tratamento e acompanhamento seriam iguais entre as intervenções e, por isso, eles não foram considerados no custeio.

Participação de mercado

Para a incorporação do dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada foi considerada a análise de mercado desenvolvida pelo demandante, com participação de 5% no primeiro ano e aumento progressivo para 15%, 25%, 45% e 60% para os anos de 2027, 2028, 2029 e 2030, respectivamente.

Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado, mantendo-se os demais parâmetros constantes. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos. A análise de sensibilidade foi realizada apenas para o cenário principal (Cenário 1) e os dados utilizados estão descritos na **Tabela 15**.

Tabela 15. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário do parecerista

Descrição do parâmetro	Estimativa Pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
População: 2026	89.224	80.301	98.146	Projeção com base em dados da SABEIS.
População: 2027	89.356	80.420	98.291	Projeção com base em dados da SABEIS.
População: 2028	92.419	83.177	101.660	Projeção com base em dados da SABEIS.
População: 2029	92.691	83.422	101.960	Projeção com base em dados da SABEIS.
População: 2030	93.893	84.503	103.282	Projeção com base em dados da SABEIS.
Custo pramipexol liberação imediata: 0,125mg	R\$ 0,20	R\$ 0,18	R\$ 0,24	DAF: 04/03/2026.
Custo pramipexol liberação imediata: 0,25mg	R\$ 0,55	R\$ 0,50	R\$ 0,66	DAF: 04/03/2026.
Custo pramipexol liberação imediata: 1mg	R\$ 1,61	R\$ 1,45	R\$ 1,93	DAF: 04/03/2026.
Custo pramipexol liberação prolongada: 0,375mg	R\$ 1,12	R\$ 1,01	R\$ 1,85	Preço proposto pelo demandante.
Custo pramipexol liberação prolongada: 0,75mg	R\$ 2,10	R\$ 1,89	R\$ 3,47	Preço proposto pelo demandante.
Custo pramipexol liberação prolongada: 1,5mg	R\$ 4,21	R\$ 3,79	R\$ 6,93	Preço proposto pelo demandante.
Dose média	3 mg	1,5 mg	4,5 mg	Bula.

Notas: BPS: Banco de Preços em Saúde. DAF: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; SABEIS: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde. SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

Resultados

Foram estimados 89.224 pacientes com doença de Parkinson elegíveis para o tratamento com dicloridrato de pramipexol no ano de 2026. Essa quantidade de pacientes cresceu progressivamente até alcançar 93.893 pacientes em 2030. Para Cenário 1, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 5.714.360,22 no primeiro ano (2026) e de R\$ 72.160.407,66 em 2030 – correspondendo a um impacto orçamentário de R\$ 178.065.624,00 em cinco anos.

Para o cenário que considera o custeio do dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada baseado no preço do PPS (Cenário 2), o primeiro ano teve um impacto de R\$ 4.117.654,69 e de R\$ 51.997.359,15 em 2030 – correspondendo a um impacto orçamentário de R\$ 128.310.558,43 em 5 anos.

Os resultados para os dois cenários são apresentados na **Tabela 16**.

Tabela 16. Resultados da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista

	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário 1: preço proposto pelo demandante					
Cenário atual	R\$ 157.237.053,15	R\$ 157.469.673,57	R\$ 162.867.129,04	R\$ 163.346.611,94	R\$ 165.464.569,58

Cenário proposto	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	
	162.951.413,37	174.638.116,13	192.461.980,41	216.774.174,12	237.624.977,23	
Impacto orçamentário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	5.714.360,22	17.168.442,57	29.594.851,37	53.427.562,18	72.160.407,66	178.065.624,00
Cenário 2: preço do Painel de Preços em Saúde						
Cenário atual	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	
	157.237.053,15	157.469.673,57	162.867.129,04	163.346.611,94	165.464.569,58	
Cenário proposto	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	
	161.354.707,83	169.840.912,91	184.192.592,20	201.845.454,02	217.461.928,72	
Impacto orçamentário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	4.117.654,69	12.371.239,34	21.325.463,17	38.498.842,08	51.997.359,15	128.310.558,43

Na análise de sensibilidade determinística para o Cenário 1, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo do comprimido de dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada de 1,5 mg, dose diária média e o custo do comprimido de liberação imediata de 1 mg, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 17** e na **Figura 111**.

Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista para o Cenário 1

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo pramipexol liberação prolongada: 1,5mg (Demandante)	R\$ 136.278.375,30	R\$ 448.044.997,98
Dose média	R\$ 46.448.149,10	R\$ 136.562.717,77
Custo pramipexol liberação imediata: 1mg (DAF)	R\$ 201.539.933,54	R\$ 131.117.004,92
População: 2030	R\$ 170.849.583,23	R\$ 185.281.664,76
População: 2029	R\$ 172.722.867,78	R\$ 183.408.380,21
População: 2028	R\$ 175.106.138,86	R\$ 181.025.109,13
População: 2027	R\$ 176.348.779,74	R\$ 179.782.468,25
Custo pramipexol liberação prolongada: 0,75mg (Demandante)	R\$ 177.656.918,20	R\$ 180.731.942,78
Custo pramipexol liberação imediata: 0,25mg (DAF)	R\$ 179.032.154,83	R\$ 176.132.562,34
População: 2026	R\$ 177.494.187,97	R\$ 178.637.060,02
Custo pramipexol liberação prolongada: 0,375mg (Demandante)	R\$ 177.956.635,78	R\$ 178.775.993,60
Custo pramipexol liberação imediata: 0,125mg (DAF)	R\$ 178.123.163,93	R\$ 177.950.544,12

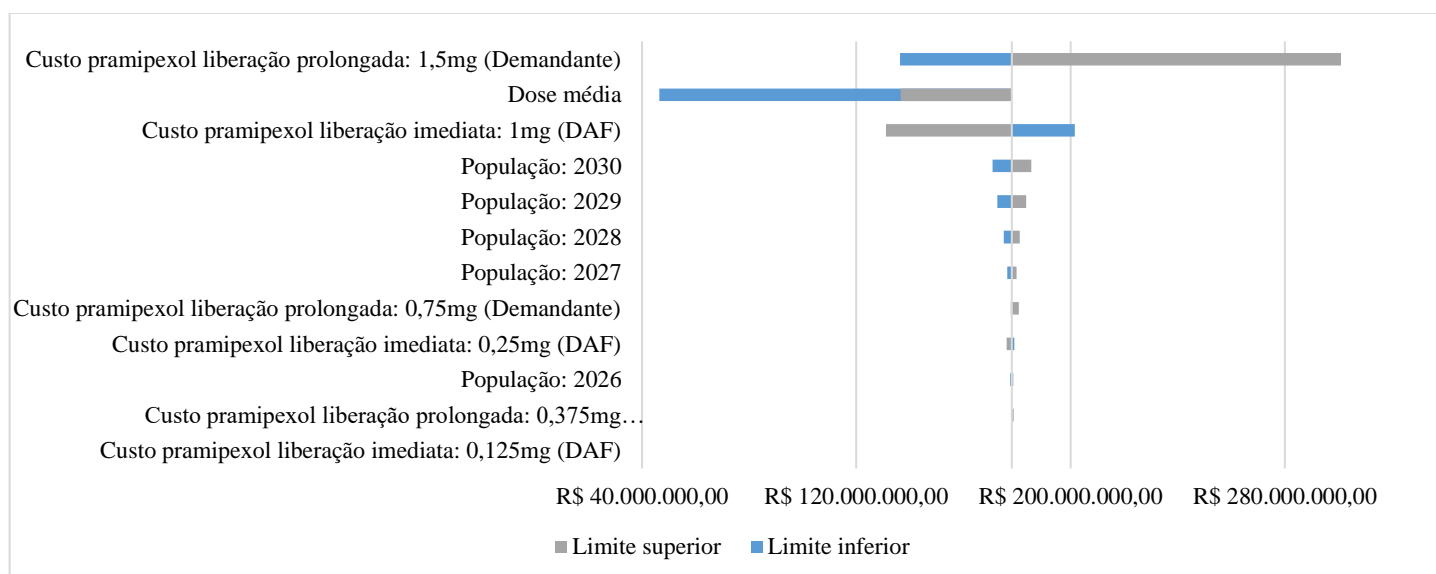


Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário realizada pelo parecerista

8. 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 da doença de Parkinson idiopática**. A busca foi realizada em novembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G20 (doença de Parkinson), fases de estudo 3,4 (58);
- ClinicalTrials: *Parkinson Disease | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (59);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Parkinsons disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (60).

Foram considerados estudos clínicos de fases 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 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 (58,61,62).

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson (Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 16, de 1º de agosto de 2025). Não foram identificados medicamentos em avaliação ou avaliados recentemente pela Conitec, após a publicação da atualização do PCDT (agosto de 2025).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (63) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (64).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **cinco** tecnologias potenciais para doença de Parkinson idiopática (**Quadro 18**).

Quadro 19: Medicamentos potenciais para o tratamento doença de Parkinson idiopática.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Buntanetap	Inibidor da huntingtina; inibidor da síntese de beta-amiloide; inibidor da proteína de ligação ao DNA TAR 43; inibidor da sinucleína alfa; inibidor da proteína Tau	Oral	Fase 3 ^a	-	-
HRG-2010	Não elucidado	Oral	Fase 3 ^b	-	-
Prasinezumabe	Inibidor de sinucleína alfa	Intravenosa	Fase 3 ^b	-	-
Solengepras	Agonista do receptor-6 acoplado à proteína G	Oral	Fase 3 ^b	-	-
Tavapadon	Agonista parcial do receptor de dopamina D1 e D5	Oral	Fase 3 ^{a, c}	-	-

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

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, ainda não recrutando

O **buntanetap** é uma molécula pequena, um inibidor translacional de proteínas agregadoras neurotóxicas, incluindo proteína precursora de beta-amiloide, síntese de tau, síntese de alfa-sinucleína, proteína de ligação ao DNA TAR 43 e proteína huntingtina. A tecnologia está em desenvolvimento para o tratamento da doença de Parkinson, entre outros. Em julho de 2022, um estudo clínico de **fase 3** (NCT05357989) multicêntrico em vários países foi iniciado para

avaliar eficácia, a segurança e a tolerabilidade do buntanetap em comparação com o placebo em participantes com doença de Parkinson inicial durante um período de 6 meses. O estudo foi concluído em dezembro de 2023, com resultados disponíveis, atingindo os desfechos primários e secundários e demonstraram que a tecnologia foi segura e bem tolerada (59,60). Ainda não há publicação dos resultados em periódicos científicos.

O **HRG-2010** é uma molécula pequena, sem mecanismo de ação elucidado, que está em desenvolvimento para o tratamento da doença de Parkinson. Em novembro de 2024, um estudo de **fase 3** (NCT06596876) foi iniciado na China para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia na doença de Parkinson com flutuações motoras. A previsão de conclusão é fevereiro de 2027, sem resultados preliminares disponíveis (59,60).

O **prasinezumabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 terapêutico direcionado à alfa-sinucleína, que está em desenvolvimento para o tratamento da doença de Parkinson (DP) e outras sinucleinopatias. Um estudo de fase 3 (NCT07174310), a ser iniciado em dezembro de 2025, tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética do prasinezumabe em comparação com placebo em pacientes com doença de Parkinson em estágio inicial. A previsão de conclusão é julho de 2031 (59,60).

O **solengepras** é uma molécula pequena, agonista do receptor 6 acoplado à proteína G (GPR6) que penetra no cérebro e atua na proteína alvo não dopaminérgica presente especificamente nos neurônios espinhosos médios que expressam o receptor de dopamina D2 na via indireta dos gânglios da base. A tecnologia está em desenvolvimento para o tratamento da doença de Parkinson. Em setembro de 2024, um estudo clínico de **fase 3** (NCT06553027), controlado por placebo, multicêntrico, foi iniciado em pacientes com doença de Parkinson para avaliar segurança e eficácia da tecnologia. A previsão de conclusão é março de 2026, sem resultados preliminares disponíveis (59,60).

O **tavapadon** é uma molécula pequena, agonista parcial seletivo da dopamina D1/D5, que está em desenvolvimento para o tratamento oral da doença de Parkinson. Estudos clínicos de **fase 3** (NCT04201093, NCT04223193, NCT04542499) foram finalizados em 2024, com dados positivos relatados. Há ainda um estudo de fase 3 (NCT04760769) que está em andamento, sendo iniciado em fevereiro de 2021, com previsão de conclusão em janeiro de 2026. Em janeiro de 2025, a aprovação regulatória no FDA estava esperada para 2026, para o tratamento da doença de Parkinson (59,60).

Algumas informações complementares foram localizadas e estão descritas a seguir.

O ambroxol, medicamento utilizado para tosse e disponível no mercado farmacêutico brasileiro desde 2012, tem sido avaliado em altas doses para doença de Parkinson. Um estudo clínico de fase 3 (NCT05778617), randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, controlado por placebo, com duração de 104 semanas e número de participantes estimado de 330, foi iniciado em fevereiro de 2025 no Reino Unido em pacientes com doença de Parkinson, com o objetivo

de avaliar se o ambroxol pode retardar a progressão da doença e avaliar sua segurança e tolerabilidade. A previsão de conclusão é setembro de 2029 (59,60).

O bemdaneprocel é uma terapia celular alogênica derivada de células-tronco embrionárias que está em desenvolvimento para o tratamento da doença de Parkinson. Um estudo clínico de fase 3 (NCT06944522), multicêntrico, randomizado, controlado por cirurgia simulada, duplo-cego, foi iniciado em junho de 2025 para investigar a eficácia e a segurança do bemdaneprocel em adultos com doença de Parkinson. A previsão de conclusão é em março de 2032 (2, 3).

Também foram localizadas novas apresentações farmacêuticas para outras vias de administração de medicamentos já reconhecidos amplamente para doença de Parkinson (59,60):

- Levodopa + carbidopa: em bomba de adesivo para administração por via subcutânea. O medicamento está em fase de pré-inscrição no FDA e EMA, com lançamento esperado para o ano de 2025;
- Apomorfina: em formulação bucal de tira de película fina sublingual de ação rápida. Na Alemanha, o medicamento foi aprovado em 2024. No entanto, em março de 2023, a empresa decidiu descontinuar as vendas na América do Norte devido ao uso limitado;
- Rotigotina: em formulação de microesferas de liberação sustentada para administração intramuscular semanal. Em 2024, o medicamento foi aprovado e lançado na China;
- Rasagilina + pramipexol: em formulação oral de liberação sustentada. Em julho de 2024, o registro no FDA era esperado para o primeiro semestre de 2026.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi conduzida busca nas agências de ATS utilizando “pramipexol” e “pramipexole” como termos para busca. Não foram encontradas registros, documentos específicos ou recomendações específicas que endossem o uso do dicloridrato de pramipexol LP para o tratamento da DPI nas agências: Não foram encontrados documentos específicos ou informações que endossam sobre o uso bezafibrato para o tratamento da CBP, nas agências: *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ – Estados Unidos), *Canada’s Drug Agency* (CDA-AMC – Canadá), *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC – México) e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU – Suécia).

Apesar das agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Haute Autorité de Sante* (HAS) não possuírem avaliações ou recomendações oficiais sobre dicloridrato de pramipexol em nenhuma formulação, ambas publicaram diretrizes de diagnóstico e tratamento de DP, em 2017 (65) e 2006 (66) respectivamente, recomendando a utilização de agonistas dopaminérgicos. No entanto, a diretriz do NICE (65) não menciona medicamentos específicos, enquanto a do HAS (66) cita o dicloridrato de pramipexol como uma opção terapêutica a ser disponibilizada.

A *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda a utilização do dicloridrato de pramipexol LP no entanto não disponibiliza documentos ou análises que embasaram essa decisão. O dicloridrato de pramipexol LP está incorporado para tratamento dos sinais e sintomas da DPI, isoladamente ou em combinação com levodopa, ou seja, durante o curso da doença, até os estágios finais, quando o efeito da levodopa desaparece ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (fim da dose ou flutuações *on-off*) (67).

O estudo de Lv, 2025 (68), embora não tenha sido publicado por uma agência oficial de ATS, consiste em uma avaliação rápida de tecnologias em saúde, fundamentada nas diretrizes para seleção de medicamentos nas instituições de saúde chinesas (equivalente aos processos de Comissões de Farmácia e Terapêutica no Brasil), visando preencher a escassez de informações comparativas entre cinco agonistas dopaminérgicos não ergóticos e apoiar a padronização hospitalar desses medicamentos para DP inicial (68).

Os autores utilizaram a metodologia de análise de decisão multicritério com uma pontuação máxima de 100 pontos. A avaliação foi realizada de forma independente por dois farmacêuticos, com a resolução de discrepâncias por um terceiro especialista (68).

As tecnologias foram avaliadas em cinco dimensões principais: propriedades farmacológicas (foco em farmacocinética e forma farmacêutica), eficácia clínica, segurança, economia e outros atributos (como inclusão em listas de medicamentos essenciais e cobertura de planos de saúde). O sistema de pontuação classificou as tecnologias em níveis de recomendação: forte (≥ 70 pontos), condicional (60–69 pontos) ou não recomendada (< 60 pontos) (68).

Os resultados comparativos entre as apresentações de dicloridrato de pramipexol foram os seguintes:

- Pramipexol LP: Obteve a maior pontuação do estudo, com 74,99 pontos, ocupando o 1º lugar no ranking geral. Sua liderança foi atribuída às suas propriedades farmacotécnicas superiores, especificamente pela conveniência da dose única diária, que favorece a adesão do paciente, além de melhores condições de armazenamento e estabilidade (68).
- Pramipexol LI: Ficou em 3º lugar no ranking, com 72,40 pontos. Embora compartilhe o mesmo perfil de eficácia clínica (ambos pontuaram 22 nesta dimensão) e segurança que a versão LP, a formulação LI perdeu pontos devido à necessidade de administração três vezes ao dia e escores ligeiramente inferiores na dimensão econômica (6,60 vs. 7,19 da versão LP) e de armazenamento (68).

Os autores concluíram que, embora o dicloridrato de pramipexol LI ainda seja fortemente recomendado, a formulação LP oferece o perfil mais equilibrado e eficiente para a padronização hospitalar, superando não apenas a versão LI, mas também comparadores como o piribedil (2º lugar com 74,90 pontos) e o adesivo de rotigotina (4º lugar com 70,78 pontos) no tratamento de DP inicial (68).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da revisão sistemática descrita neste relatório demonstram que o dicloridrato de pramipexol LP apresenta eficácia e segurança comparáveis à formulação LI no tratamento de pacientes com DPI. A melhora clínica de sintomas motores e funcionalidade, seja avaliada pela variação do escore UPDRS subtotal (DM -0,26; IC 95% -1,15 a 0,64), como pelas análises isoladas da Parte II (DM 0,13; IC 95% -0,18 a 0,44) e Parte III (DM -0,28; IC 95% -0,97 a 0,42), não apresentou diferença estatística entre as intervenções avaliadas, com certeza de evidência muito baixa. A adesão foi considerada semelhante entre os grupos avaliados com baixa certeza na evidência (RR 1,01; IC95%: 0,94 a 1,09 e RR 1,02; IC95% 0,95 a 1,10).

Os desfechos secundários de eficácia correspondentes a taxa de respondedores avaliada pelo médico e pelo paciente, qualidade de vida e tempo *on* e *off* também não demonstraram diferença significativa entre as formulações LP e LI do dicloridrato de pramipexol.

Assim como para os desfechos de eficácia, os desfechos de segurança, avaliados pela ocorrência de eventos adversos totais, eventos adversos relacionados ao tratamento e descontinuação por eventos adversos, não demonstraram diferença na estimativa de efeito relativo da comparação entre o dicloridrato de pramipexol LI e LP. Devido, principalmente, ao rebaixamento no domínio imprecisão e ao baixo risco de viés, esses desfechos foram classificados com qualidade moderada.

A avaliação econômica considerou equivalência terapêutica entre as intervenções comparadas – evidenciada pelos resultados descritos acima. Na análise de custo-minimização ajustada pelo parecerista, foi identificado um custo incremental a depender do preço da tecnologia, variando de R\$ 1.280,90 a R\$ 922,99 no esquema de tratamento de indução e entre R\$ 1.308,73 e R\$ 937,45 para o tratamento de manutenção. O custo incremental está relacionado ao maior preço da tecnologia avaliada (dicloridrato de pramipexol LP) quando comparado à formulação já disponível no SUS (dicloridrato de pramipexol LI).

Utilizando dados do Sabeis, com cálculo da população por demanda aferida, foi estimado um impacto orçamentário em cinco anos de R\$ 178.065.624,00 quando considerado o preço do dicloridrato de pramipexol LP como proposto pelo demandante. Tendo em vista que a mediana de preço do dicloridrato de pramipexol LP de 1,5 mg praticado em compras públicas é menor em relação ao preço proposto pelo demandante para mesma apresentação, o impacto orçamentário em cinco anos estimado a partir do preço da tecnologia praticado em compras públicas foi de R\$ 128.310.558,43.

Tanto na avaliação de custo-minimização como na de impacto orçamentário, a análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros que mais afetaram os modelos foram o custo do dicloridrato de pramipexol LP de 1,5 mg, a dose média e o custo do dicloridrato de pramipexol LI de 1 mg. Esse perfil já é esperado uma vez que, considerando uma dose diária média de 3 mg, como relatado em ECRs, as apresentações mais utilizadas de quaisquer uma das formulações seriam aquelas que permitiriam o uso da menor quantidade de comprimidos ao dia. Além disso, cabe ressaltar que o dicloridrato de pramipexol comprimido de LP de 1,5 mg é a apresentação com maior diferença de preço quando comparado o preço proposto pelo demandante e o praticado em compras públicas.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 5/2026 esteve aberta durante o período de 5/01/2026 a 14/01/2026 e não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, e identificou uma representante para relatar a experiência relacionada à tecnologia em avaliação.

A paciente é residente no estado do Rio de Janeiro e foi diagnosticada com Parkinson em 2021, durante a pandemia de Covid-19, circunstância que dificultou e atrasou a confirmação do diagnóstico. Antes da identificação da doença, apresentava dores intensas e persistentes, sendo tratada para outras condições, como fibromialgia, estresse pós-traumático e problemas na coluna. Apesar dos tratamentos, o sintoma de dores intensas persistia e se agravava. Durante a pandemia, também passou a apresentar piora na perda de movimentos, chegando a episódios de paralisia.

Na busca pelo diagnóstico, consultou diferentes profissionais de saúde, até ser atendida por uma cardiologista, que observou rigidez e tremores e a encaminhou para avaliação com um neurologista. Após o diagnóstico de Parkinson, iniciou tratamento com levodopa associada à benserazida (Prolopa®).

Durante o uso desse medicamento, passou a apresentar fortes dores de cabeça, o que a levou a retornar ao médico em busca de orientação e foi, também, prescrita a tecnologia em avaliação, o dicloridrato de pramipexol.

Após o início do tratamento com o pramipexol, foi encaminhada para acompanhamento no Instituto de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Na primeira consulta no instituto, relatou as cefaleias e informou que já fazia uso do novo medicamento. Também mencionou o impacto financeiro significativo do tratamento, uma vez que precisava tomar três comprimidos por dia, o que exigia a compra de três caixas por mês. Diante desse alto custo, o médico responsável pelo acompanhamento emitiu uma prescrição que possibilitou a obtenção do medicamento por meio da farmácia de alto custo do estado do Rio de Janeiro. Segundo a paciente, essa medida teve impacto positivo em sua qualidade de vida, pois reduziu a preocupação com o custo do medicamento.

Questionada sobre os efeitos do tratamento, relatou que a combinação de levodopa + benserazida e dicloridrato de pramipexol trouxe melhora significativa em seu quadro. Segundo seu relato, com o uso dos medicamentos conseguiu recuperar movimentos que havia perdido, além de apresentar maior disposição. Também destacou melhora na autonomia, na mobilidade e na qualidade do sono, ressaltando que a mobilidade é um aspecto central para sua qualidade de vida.

Também foi questionada sobre os horários de administração das doses. Em resposta, relatou que faz uso do medicamento três vezes ao dia: a primeira dose ao acordar, por volta das 6h30; a segunda por volta das 12h30 - destacando que, próximo ao meio-dia, costuma perceber novamente os impactos da condição, com maior dificuldade de movimentação -; e a terceira dose por volta das 19h. Dessa forma, utiliza o medicamento, em geral, em intervalos aproximados de seis horas.

O vídeo da 149ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Concluídas as apresentações técnicas, a plenária concentrou a discussão no posicionamento clínico e econômico da formulação de liberação prolongada (LP) do dicloridrato de pramipexol no âmbito do SUS. No mérito clínico, prevaleceu o entendimento de que não há expectativa de diferença de eficácia ou tolerabilidade entre as formulações LP e LI, por conterem o mesmo princípio ativo; a principal vantagem da LP seria a comodidade posológica (dose única diária), potencialmente útil para lidar com a polifarmácia e a carga cognitiva de pessoas em estágios moderados ou avançados, quando as tomadas de levodopa se tornam frequentes. Mesmo assim, a plenária caracterizou esse benefício como operacional, não configurando superioridade clínica. Em consequência, a abordagem econômica adequada seria a de custo-minimização, devendo uma eventual decisão favorável apoiar-se em ganhos comprovados de adesão ou em alívio operacional de magnitude relevante, aspectos que, até o momento, não estavam demonstrados para além da plausibilidade clínica.

No transcorrer da reunião, houve atualização dos parâmetros de preço empregados nas análises. Verificou-se que, para a formulação LI, haviam sido utilizados preços médios do BPS; em seguida, substituíram-se esses valores pelos preços efetivamente pagos pelo Ministério da Saúde nas últimas aquisições federais, com correção por comprimido de R\$ 0,65; R\$ 1,23; R\$ 3,00 para R\$ 0,19; R\$ 0,55; R\$ 1,60, respectivamente. Essa retificação reverteu a leitura inicial: o cenário que antes sugeria economia com a LP passou a indicar aumento de custos para o SUS. No impacto orçamentário em 5 anos, a comparação LP vs. LI passou a apontar acréscimo de R\$ 178 milhões quando considerado o preço proposto pelo demandante para a LP, e acréscimo de R\$ 128 milhões quando adotado o preço praticado em compras públicas para

a LP, mantendo-se os novos preços de referência da LI. Na análise de custo-minimização por paciente, a LP passou a apresentar custo incremental de R\$ 1.280 (indução) e R\$ 1.308 (manutenção) com o preço proposto; e de R\$ 922 (indução) e R\$ 937 (manutenção) com o preço de compras públicas. Membros expressaram desconforto adicional pelo fato de o preço proposto para a LP estar acima de valores já observados em compras públicas, o que fragiliza a racionalidade econômica da incorporação em um contexto sem ganho clínico e com alto impacto financeiro.

Foram também considerados elementos produtivos e concorrenciais. A formulação LI é produzida nacionalmente por Farmanguinhos/Fiocruz, após parceria para desenvolvimento produtivo (PDP) com IFA nacional desde 2021. Já a LP utiliza IFA distinto (forma monoidratada) e, apesar de existirem diferentes registros sanitários, a oferta de mercado mostrou-se concentrada, com parte dos registros vinculada ao mesmo fabricante e outra a produto importado; tal quadro pode limitar a concorrência no curto prazo e reduzir o poder de barganha do SUS. Esses fatores foram ponderados na análise de risco de dependência de suprimento e na estratégia de aquisição.

No aspecto programático, lembrou-se que o pramipexol representa o maior volume dentro do componente especializado do protocolo de Parkinson, com compras centralizadas pela União. Salientou-se que, caso a LP viesse a ser incorporada, sua aquisição deveria observar processos competitivos e condições estritas de preço, dado que, no estado atual das evidências, a LP funcionaria como apresentação adicional, e não como substituto clinicamente superior da LI.

Diante do conjunto de evidências e ponderações, os membros do Comitê de Medicamentos registraram três elementos centrais para a decisão: i) inexistência de superioridade clínica da formulação de liberação prolongada em relação à liberação imediata, ii) reversão do cenário econômico com aumento expressivo de custos quando considerados os preços efetivamente pagos pelo SUS, e iii) incertezas de concorrência e de suprimento. Com base nesses elementos, deliberou, por unanimidade, pela recomendação inicial desfavorável à incorporação da apresentação de liberação prolongada do dicloridrato de pramipexol no SUS. O tema foi encaminhado à consulta pública, com determinação de atualizar o relatório técnico antes da abertura da consulta para refletir os parâmetros de preço corrigidos e os resultados recalculados. Ficou consignado que a posição poderá ser reavaliada caso o proponente apresente condições comerciais significativamente melhores e medidas concretas de mitigação do impacto orçamentário, como redução de preço, estratégias de aquisição competitiva ou cenários de uso restrito, sem prejuízo de novas análises técnicas.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de março de 2026, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de dicloridrato de pramipexol LP para tratamento de DPI

em fase inicial ou avançada. A recomendação foi justificada pelo alto impacto orçamentário incremental obtido com a nova tecnologia frente ao preço praticado do dicloridrato de pramipexol de liberação imediata pelo acordo de cooperação entre a Fiocruz e o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Relatório preliminar

14. REFERÊNCIAS

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl*. 12 de junho de 2021;397(10291):2284–303. doi:10.1016/S0140-6736(21)00218-X PubMed PMID: 33848468.
2. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health*. 7 de dezembro de 2021;9. doi:10.3389/fpubh.2021.776847
3. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci Sch Ed*. 1º de janeiro de 2014;6(1):65–74. doi:10.2741/s415 PubMed PMID: 24389262.
4. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 11 de fevereiro de 2020;323(6):548–60. doi:10.1001/jama.2019.22360 PubMed PMID: 32044947.
5. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet*. 20 de janeiro de 2024;403(10423):293–304. doi:10.1016/S0140-6736(23)01478-2 PubMed PMID: 38245249.
6. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. outubro de 2015;30(12):1591–601. doi:10.1002/mds.26424 PubMed PMID: 26474316.
7. National Institutes of Health (NIH). Parkinson's Disease: Causes, Symptoms, and Treatments [Internet] [Internet]. 2024 [citado 15 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease/parkinsons-disease-causes-symptoms-and-treatments#:~:text=Parkinson's disease is a brain,gradually and worsen over time>
8. Kim DJ, Isidro-Pérez AL, Doering M, Llibre-Rodríguez JJ, Acosta I, Rodríguez Salgado AM, et al. Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Latin America: A Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2024;39(1):105–18. doi:10.1002/mds.29682
9. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 30 de janeiro de 2007;68(5):384–6. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
10. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. junho de 2006;21(6):800–8. doi:10.1002/mds.20806 PubMed PMID: 16482566.
11. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Parkinson [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-doenca-de-parkinson>
12. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*. fevereiro de 1991;41(2 (Pt 1)):202–5. doi:10.1212/wnl.41.2_part_1.202 PubMed PMID: 1992362.
13. Schapira AHV, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1º de fevereiro de 2017;74(2):216–24. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4467 PubMed PMID: 27942720.

14. Ebersbach G, Baas H, Csoti I, Müngersdorf M, Deuschl G. Scales in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1º de setembro de 2006;253(4):iv32–5. doi:10.1007/s00415-006-4008-0
15. Poewe W. Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(S2):S671–6. doi:10.1002/mds.22600
16. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* julho de 2007;4(7):28–37. PubMed PMID: 20526405; PubMed Central PMCID: PMC2880930.
17. Forkmann T, Scherer A, Boecker M, Pawelzik M, Jostes R, Gauggel S. The Clinical Global Impression Scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC Psychiatry.* 14 de maio de 2011;11:83. doi:10.1186/1471-244X-11-83 PubMed PMID: 21569566; PubMed Central PMCID: PMC3118175.
18. T H, H W. Validation of a patient reported outcome questionnaire for assessing success of endoscopic prostatectomy. *Prostate Int.* dezembro de 2014;2(4). doi:10.12954/PI.14066 PubMed PMID: 25599074.
19. Zhao N, Yang Y, Zhang L, Zhang Q, Balbuena L, Ungvari GS, et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(3):270–9. doi:10.1111/cns.13549
20. Al-Khamash N, Al-Jabri N, Albishi A, Al-Onazi A, Aseeri S, Alotaibi F, et al. Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 20 de janeiro de 2023;15(1). doi:10.7759/cureus.33989
21. Sanchez-Luengos I, Lucas-Jiménez O, Ojeda N, Peña J, Gómez-Esteban JC, Gómez-Beldarrain MÁ, et al. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease: the impact of overlap between health-related quality of life and clinical measures. *Qual Life Res.* 1º de novembro de 2022;31(11):3241–52. doi:10.1007/s11136-022-03187-y
22. Broen MPG, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016;31(8):1125–33. doi:10.1002/mds.26643
23. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, Jette N, Pringsheim T, Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 26 de julho de 2016;87(4):426–37. doi:10.1212/WNL.0000000000002898 PubMed PMID: 27358339; PubMed Central PMCID: PMC4977107.
24. den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015;30(6):759–69. doi:10.1002/mds.26208
25. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2018;33(11):1712–23. doi:10.1002/mds.27461
26. Aamodt WW, Kluger BM, Mirham M, Job A, Lettenberger SE, Mosley PE, et al. Caregiver Burden in Parkinson Disease: A Scoping Review of the Literature from 2017-2022. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* março de 2024;37(2):96–113. doi:10.1177/08919887231195219 PubMed PMID: 37551798; PubMed Central PMCID: PMC10802092.
27. Vasconcellos PRO, Rizzotto MLF, Taglietti M. Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020. *Saúde Em Debate.* 30 de junho de 2023;47:196–206. doi:https://doi.org/10.1590/0103-1104202313714
28. Santos GF, Silva GDQNE, Moreira DR, Vergutz BG, Carvalho JPDM, Pessoa JPA, et al. Doença de Parkinson: Padrão epidemiológico de internações no Brasil. *Res Soc Dev.* 3 de janeiro de 2022;11(1):e13511124535. doi:10.33448/rsd-v11i1.24535

29. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. março de 1998;64(3):314–9. doi:10.1136/jnnp.64.3.314 PubMed PMID: 9527140; PubMed Central PMCID: PMC2170010.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 14 de janeiro de 2026]. Consultas de medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>
31. Eurofarma. Pisa® (dicloridrato de pramipexol) - Comprimidos de liberação prolongada. Bula para profissional de saúde. 2025.
32. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2026 [citado 14 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
33. Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde [Internet]. [citado 14 de janeiro de 2026]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html
34. Xiang W, Sun YQ, Teoh HC. Comparison of nocturnal symptoms in advanced Parkinson's disease patients with sleep disturbances: pramipexole sustained release versus immediate release formulations. *Drug Des Devel Ther*. 4 de julho de 2018;12:2017–24. doi:10.2147/DDDT.S160300 PubMed PMID: 30013321; PubMed Central PMCID: PMC6037405.
35. Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. janeiro de 2013;20(1):50–6. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03712.x PubMed PMID: 22537207.
36. Hauser RA, Schapira AHV, Barone P, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. maio de 2014;21(5):736–43. doi:10.1111/ene.12375 PubMed PMID: 24834511; PubMed Central PMCID: PMC4282380.
37. Shen Z, Kong D. Meta-analysis of the adverse events associated with extended-release versus standard immediate-release pramipexole in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. agosto de 2018;97(34):e11316. doi:10.1097/MD.00000000000011316 PubMed PMID: 30142750; PubMed Central PMCID: PMC6112990.
38. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científico [Internet]. 2014 [citado 13 de abril de 2020]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf
39. Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Poewe W, Schapira AHV, et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30 de outubro de 2010;25(14):2326–32. doi:10.1002/mds.23262 PubMed PMID: 20669265.
40. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. 2º ed. 2024 [citado 13 de novembro de 2025]. 304 p. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_metodologicas_Sistema_GRADE.pdf
41. Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 de novembro de 2010;25(15):2542–9. doi:10.1002/mds.23317 PubMed PMID: 20669317.

42. Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*. 23 de agosto de 2011;77(8):759–66. doi:10.1212/WNL.0b013e31822affb0 PubMed PMID: 21832218.
43. Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 23 de agosto de 2011;77(8):767–74. doi:10.1212/WNL.0b013e31822affdb PubMed PMID: 21832216.
44. Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Success rate, efficacy, and safety/tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. janeiro de 2013;20(1):180–7. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03822.x PubMed PMID: 22845710.
45. Wang Y, Sun S, Zhu S, Liu C, Liu Y, Di Q, et al. The efficacy and safety of pramipexole ER versus IR in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Transl Neurodegener*. 2014;3:11. doi:10.1186/2047-9158-3-11 PubMed PMID: 25114789; PubMed Central PMCID: PMC4128609.
46. Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Kagimura T, et al. Efficacy and safety of extended- versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(4):174–81. doi:10.1097/WNF.0b013e31825f77b9 PubMed PMID: 22801294.
47. Shen T, Ye R, Zhang B. Efficacy and safety of pramipexole extended-release in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol*. junho de 2017;24(6):835–43. doi:10.1111/ene.13303 PubMed PMID: 28480621.
48. Ruan X, Lin F, Wu D, Chen L, Weng H, Yu J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Dopamine Agonists in Advanced Parkinson's Disease With Motor Fluctuations: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Front Neurosci*. 2021;15:728083. doi:10.3389/fnins.2021.728083 PubMed PMID: 34776841; PubMed Central PMCID: PMC8586709.
49. Guo Y, Goetz CG, Stebbins GT, Mestre TA, Luo S. Using Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Parts 2 and 3 Simultaneously: Combining the Patient Voice with Clinician Ratings. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. março de 2023;38(3):453–63. doi:10.1002/mds.29308 PubMed PMID: 36621935; PubMed Central PMCID: PMC10033355.
50. Arshad U, Rahman F, Hanan N, Chen C. Longitudinal Meta-Analysis of Historical Parkinson's Disease Trials to Inform Future Trial Design. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. setembro de 2023;38(9):1716–27. doi:10.1002/mds.29514 PubMed PMID: 37400277.
51. Antonini A, Calandrella D. Pharmacokinetic evaluation of pramipexole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. outubro de 2011;7(10):1307–14. doi:10.1517/17425255.2011.614232 PubMed PMID: 21892895.
52. Lanore A, Januel E, Bertille N, Fabbri M, Mariani LL, Mangone G, et al. Motor and Non-motor Complications Following Different Early Therapies in Parkinson's Disease: Longitudinal Analysis of Real-Life Clinical and Therapeutic Data from the French NS-PARK Cohort. *CNS Drugs*. setembro de 2025;39(9):879–91. doi:10.1007/s40263-025-01193-5 PubMed PMID: 40415148.

53. Janssen Daalen J, van der Heiden M, Meinders M, Post B. Motor Symptom Variability in Parkinson's Disease: Implications for Personalized Trial Outcomes? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* maio de 2025;40(5):975–9. doi:10.1002/mds.30133 PubMed PMID: 39907497; PubMed Central PMCID: PMC12089913.
54. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.
55. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename 2024 [Internet]. 2024 [citado 12 de janeiro de 2026]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf
56. Aché Laboratórios. Stabil (dicloridrato de pramipexol) - Comprimidos de liberação imediata. Bula do profissional de saúde. 2013.
57. Ministério da Saúde. Banco de preços em Saúde - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) [Internet]. [citado 8 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
59. Clinical Trials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet] [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
60. Clarivate Analytics. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. [Internet]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
61. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet] [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
62. Food and Drugs Administration. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
63. National Institute for Health and Care Excellence. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet] [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
64. Canada's Drug Agency. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
65. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults [Internet]. NICE Guideline. [Internet]. 2017 [citado 16 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
66. Haute Autorité de Sante. Conférence de consensus La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques Amphithéâtre Charcot – Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris [Internet] [Internet]. 2006 [citado 16 de janeiro de 2026]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272069/fr/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques
67. Scottish Medicines Consortium. Pramipexole (Mirapexin) [Internet] [Internet]. 2009 [citado 16 de janeiro de 2026]. Disponível em:

https://scottishmedicines.org.uk/media/2179/pramipexole_mirapexin_abbreviated_final_oct_2009_for_website.pdf

68. Lv J, Fu H, Zhou Y, Li W, Zhang J, Zhou Z, et al. Rapid health technology assessment of six non-ergot dopamine-receptor agonists for the treatment of early Parkinson's disease. *Front Pharmacol*. 17 de dezembro de 2025;16:1648833. doi:10.3389/fphar.2025.1648833
69. Thomson Reuters. Cortellis. Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. [Internet]. [citado 22 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
70. EPO. European Patent Office. [Internet]. [citado 22 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 22 de dez. de 2025.
71. WIPO. World Intellectual Property Organization. [Internet]. [citado 22 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>
72. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. [citado 22 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>
73. ORANGE BOOK [Internet]. [citado 22 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
74. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996 [Internet]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm
75. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001 [Internet]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm

Apêndice 1

As estratégias de busca elaboradas pelo demandante e reproduzidas nas bases de dados pelos pareceristas estão detalhadas abaixo. O demandante incluiu estudos publicados até dezembro de 2024. As buscas realizadas pelo NATS ocorreram em 16/12/2025.

BUSCA PUBMED

Etapas	Estratégia	Demandante	NATS
#1	((("Parkinson Disease"[Mesh] OR "Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Paralysis Agitans" OR "Parkinson's Disease" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Lewy Body Parkinson Disease OR Primary Parkinsonism OR Parkinsonism, Primary OR Parkinson Disease, Idiopathic"))	NI	166.880
#2	((("Pramipexole"[Mesh] OR "Pramipexole" OR "Pramipexol"))	NI	1.871
#3	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))	NI	12.636.144
#4	#1 AND #2 AND #3	590	610

BUSCA EMBASE

Etapas	Estratégia	Demandante	NATS
#1	('parkinson disease'/exp OR 'parkinson`s disease' OR 'idiopathic parkinsonism') AND 'pramipexole'/exp AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')	544	614

BUSCA COCHRANE

Etapas	Estratégia	Demandante	NATS
--------	------------	------------	------

#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	NI	6445
#2	"Lewy Body Parkinson Disease" OR "Parkinson Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Parkinsonism, Primary" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Primary Parkinsonism" OR "Paralysis Agitans" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease"	NI	14408
#3	MeSH descriptor: [Pramipexole] explode all trees	NI	289
#4	"Pramipexole Hydrochloride Monohydrate" OR "Pramipexole Dihydrochloride"	NI	24
#5	#1 OR #2	NI	14408
#6	#3 OR #4	NI	301
#7	#5 AND #6	Total = 2 Reviews (n=2)	Total = 137 Reviews = 2 Trials = 135

BUSCA LILACS

Etapas	Estratégia	Demandante	NATS
#1	("Doença de Parkinson" OR "Parkinson Disease" OR "Enfermedad de Parkinson" OR "Parkinsonismo Primário" OR "Doença de Parkinson Idiopática" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Parkinson Disease, Idiopathic" OR "Primary Parkinsonism" OR "Enfermedad de Parkinson Idiopática" OR "Parkinsonismo Primario") AND ("Pramipexol" OR "Dicloridrato de Pramipexol" OR "Pramipexole" OR "Pramipexole Dihydrochloride")	17	15

Apêndice 2

PATENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics (69), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO) (70), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI) (71), INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) (72) e Orange Book (da *Food and Drug Administration* – FDA) (73), com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 22 de dezembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"pramipexole dihydrochloride\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Até o momento não há informações públicas disponíveis que indiquem a existência de patentes vigentes, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), relacionadas a tecnologia dicloridrato de pramipexol.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996 (74). Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei (74).

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula (75).

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996) (74).



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DO LADO DO POVO BRASILEIRO

Relatório