

## **RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO**

**DCI – Rasagilina**

| N.º Registo | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem | Titular de AIM   |
|-------------|----------------|-----------------------------------------|------------------|
| 5252788     | Azilect        | 10 comprimidos doseados a 1 mg          | Teva Pharma GmbH |
| 5252887     |                | 28 comprimidos doseados a 1 mg          |                  |

**Data de indeferimento:** 26/12/2011

**Estatuto quanto à dispensa:** Medicamento Sujeito a Receita Médica

**Medicamento Genérico:** Sim ☐ Não ☒

**Indicações Terapêuticas à data da avaliação:** Azilect está indicado para o tratamento da doença de Parkinson de origem idiopática em monoterapia (sem levodopa) ou em terapia adjuvante (com levodopa) em doentes com flutuações de fim de dose.

**Classificação Farmacoterapêutica:** 2.5.2 Sistema nervoso central - Antiparkinsonianos - Dopaminomiméticos

**Código ATC:** N04BD02 RASAGILINE

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

### **1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO**

O medicamento está já participado para a indicação como terapêutica adjuvante (com levodopa) (ver 4. Observações). Na indicação em avaliação (monoterapia), considera-se que o medicamento apresenta uma relação benefício-risco semelhante à do comparador seleccionado, o ropinirol.

No entanto, o custo do tratamento com rasagilina é superior ao do tratamento com ropinirol, pelo que o medicamento não apresenta vantagem económica.

### **2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA**

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Propriedades farmacológicas</b>             | A rasagilina demonstrou ser um potente e irreversível inibidor selectivo da monoamina oxidase B (MAO-B), que pode causar um aumento nos níveis de dopamina extracelulares no estriado. O elevado nível de dopamina e subsequente aumento da actividade dopaminérgica parecem mediar os efeitos benéficos da rasagilina observados nos modelos de disfunção motora dopaminérgica.<br>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="http://infomed.gov.pt">Infomed</a> . |
| <b>Adequação das apresentações à posologia</b> | Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Enquadramento</b>                           | Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>legal</b>                          | <p>Maio</p> <p>A rasagilina está comparticipada mas apenas como terapêutica adjuvante da levodopa. Na indicação em monoterapia, é uma nova substância activa que não vem preencher uma lacuna terapêutica.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Comparador seleccionado</b>        | <p>Ropinirol (em comprimidos de libertação prolongada de 2 mg e 4 mg, em embalagem de dimensão similar à do medicamento em avaliação)</p> <p>Os agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, piribedil, pergolida ou ropinirol), a selegilina e a levodopa/inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos podem ser também utilizados na doença de Parkinson em monoterapia.</p> <p>A selegilina seria o comparador mais adequado devido ao mecanismo de acção semelhante, mas nunca foram desenvolvidos ensaios clínicos que permitissem posicionar correctamente a selegilina no arsenal terapêutico da doença de Parkinson. A American Academy of Neurology refere que, na terapêutica inicial da doença de Parkinson, a selegilina dá benefício sintomático ligeiro (evidência de classe II, nível A) e não dará neuroprotecção (evidência de classe II, nível U).</p> <p>Os ensaios clínicos da rasagilina utilizaram como comparador a entacapona, um dos fármacos com maior custo no tratamento da doença de Parkinson. No entanto, a entacapona não tem indicação em monoterapia.</p> <p>Dos agonistas dopaminérgicos, o ropinirol é dos mais potentes e com estudos na indicação clínica em causa (monoterapia em qualquer idade e adjuvante do tratamento com levodopa+inibidor da descarboxilase).</p> |
| <b>Valor terapêutico acrescentado</b> | <p>O pedido de comparticipação para a indicação em monoterapia foi submetido após a conclusão de um novo estudo onde se procurou demonstrar que a introdução muito precoce da rasagilina no tratamento da doença de Parkinson pode atrasar as manifestações da doença (estudo ADAGIO<sup>3</sup>). De acordo com Olanow <i>et al.</i> (2009), o tratamento precoce com 1 mg de rasagilina por dia foi benéfico, o que é consistente com a possibilidade de um efeito modificador da evolução da doença, mas o tratamento precoce com 2 mg de rasagilina por dia não o foi; como as duas doses tiveram resultados diferentes, os resultados do estudo devem ser interpretados com cuidado. Conclui-se, assim, que o estudo não demonstra de modo inequívoco o efeito retardador da evolução da doença. Além disso, rasagilina não tem indicação terapêutica aprovada expressamente para o tratamento precoce, numa fase assintomática.</p> <p>Quanto à utilização do medicamento em monoterapia, rasagilina aparenta ter um melhor perfil de reacções adversas do que os agonistas dopaminérgicos.</p>                                                                                                                                                                                                                |

O tratamento da doença de Parkinson na sua fase inicial não se esgota nos agonistas da dopamina e na levodopa (associadas ao inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos (benserazida ou carbidopa)). A selegilina continua a ser uma alternativa, bem como os antagonistas muscarínicos e a amantadina. Segundo a American Academy of Neurology (AAN) (consulta em 2011), apesar da força da evidência ser diferente para os diversos fármacos, a eficácia não difere significativamente. Segundo a AAN, em doentes com doença de Parkinson que necessitam de iniciar o tratamento com dopaminérgicos, pode-se utilizar a levodopa ou a dopamina; a escolha depende no impacto relativo da melhoria da incapacidade motora (melhor com levodopa) em comparação com a redução das complicações motoras (melhor com agonistas da dopamina) para cada indivíduo. Recomenda ainda o tratamento inicial com selegilina para obter benefícios ligeiros e sintomáticos. Quanto à neuroprotecção, e relativamente à rasagilina, a AAN refere que os resultados parecem ser compatíveis com um efeito neuroprotector; no entanto, é possível que a diferenças no declínio funcional entre os 2 grupos se deva ao benefício sintomático adicional da rasagilina no grupo tratado durante 1 ano inteiro antes da instituição da terapêutica com agonistas dopaminérgicos (Nível A) ou que o tratamento sintomático adicional (terapêutica dopaminérgica) e o próprio possível efeito sintomático da rasagilina leva a que não seja possível saber se se trata de um efeito neuroprotector. Por isso, a ANN considerou que a neuroprotecção não foi demonstrada para os vários medicamentos, incluindo o uso a longo prazo de levodopa, pramipexol, ropinirol ou rasagilina.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

|                             |                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Termos de comparação</b> | 1 mg de rasagilina vs. 6 mg de ropinirol                                                                                                                                                                                               |
| <b>Tipo de análise</b>      | Análise de minimização de custos                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Vantagem económica</b>   | O custo do tratamento diário com rasagilina (1 mg) é superior ao custo diário do tratamento com ropinirol (6 mg). Considera-se, por isso, que o medicamento não apresenta vantagem económica relativamente ao comparador seleccionado. |

### 4. OBSERVAÇÕES

O medicamento está comparticipado desde 01/03/2009 apenas para o tratamento da doença de Parkinson de origem idiopática em terapia adjuvante com levodopa em doentes com flutuações de fim de dose, tendo sido celebrado um acordo entre o Infarmed, I.P. e o requerente para fixação de um valor máximo de vendas correspondente ao n.º de potenciais doentes a utilizar o medicamento naquela

---

indicação. A avaliação na indicação em monoterapia patente neste relatório não tem qualquer impacto sobre a comparticipação do medicamento quando utilizado como terapêutica adjuvante.

---

## **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. AAN Clinical Practice Guidelines
2. The Cochrane Library, Medline/Pubmed,
3. Olanow *et al.* A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78 (Estudo ADAGIO)
4. Manual of Neurologic Therapeutics (Lippincott Williams & Wilkins) ou Evidence-Based Medicine Guidelines (Wiley)).
5. RCM de Azilect