

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

DCI – Rotigotina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5943980		28 unidades de Sistema transdérmico, doseados a 2 mg/24 h		€ 54,66
5944285	Neupro	28 unidades de Sistema transdérmico, doseados a 4 mg/24 h	UCB	€ 80,60
5944582		28 unidades de Sistema transdérmico, doseados a 6 mg/24 h	Ireland Ltd.	€ 101,17
5944889		28 unidades de Sistema transdérmico, doseados a 8 mg/24 h		€ 123,13

Escalão de comparticipação: Regime Geral – A (90 %)

Data de Autorização da Comparticipação: 22/06/2015

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim Não

Indicações Terapêuticas no RCM à data da avaliação: Síndrome das Pernas Inquietas (2 mg/24 h): Neupro destina-se ao tratamento sintomático da síndrome grave a moderada das pernas inquietas em adultos.

Doença de Parkinson (2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h e 8 mg/24 h): Neupro destina-se ao tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática em fase inicial como monoterapia (i.e. sem L-dopa) ou em combinação com L-dopa, i.e., durante o curso da doença, até às fases tardias quando o efeito da L-dopa se dissipa ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou "on-off") inclusivé.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Neupro destina-se ao tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática durante as fases tardias quando o efeito da L-dopa se dissipa ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou "on-off") inclusivé.

Classificação Farmacoterapêutica: 2.5.2 Sistema nervoso central - Antiparkinsonícos - Dopaminomiméticos

Código ATC: N04BC Dopamine agonists

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um medicamento que vem preencher uma lacuna terapêutica no tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática em combinação com levodopa na fase avançada da doença quando o efeito da levodopa se dissipa ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou "on off").

Além disso, demonstrou ser custo-efetivo no preço proposto.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>A rotigotina é um agonista da dopamina do tipo não ergolínico para o tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson e Síndrome das Pernas Inquietas.</p> <p>Julga-se que a rotigotina desencadeia o seu efeito benéfico na doença de Parkinson através da ativação dos recetores D3, D2e D1 do putamen-núcleo caudado no cérebro. O mecanismo de ação preciso da rotigotina na Síndrome das Pernas Inquietas é desconhecido. Pensa-se que a rotigotina pode exercer a sua atividade principalmente via recetores da dopamina</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Adequação das apresentações à posologia</p>	<p>Cumprir a Portaria n.º 1471/2004 (no n.º 1.13 do seu Anexo refere que os sistemas terapêuticos transdérmicos podem ter até 30 unidades).</p>
<p>Enquadramento legal</p>	<p>Alínea a) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Ropinirol em formulações de libertação prolongada, nas dosagens de 4 e 8 mg por comprimido de libertação prolongada, em embalagens suficientes para mesma duração (28 unidades de 4 e 8 mg para comparar com embalagens com 28 sistemas transdérmicos a 8 mg). A comparação entre as diversas dosagens poderá ser feita proporcionalmente.</p> <p>Dos agonistas dopaminérgicos:</p> <p>Os agonistas bromocriptina e pergolida são ergolínicos, com um perfil de segurança próprio. O piribedil, o pramipexol e o ropinirol são agonistas não-ergolínicos à semelhança da rotigotina. De acordo com as indicações terapêuticas do RCM, para a indicação em que é pedida a comparticipação, exclui-se o piribedil. Assim, restam o pramipexol e o ropinirol como possíveis comparadores. Apesar de existir um estudo de comparação direta entre a rotigotina e o pramipexol, o ropinirol constitui a prática clínica corrente, sendo extensamente utilizado em Portugal. Aliás, tem sido o comparador mais usado na comparticipação na doença de Parkinson. Uma vez que é para comparar uma administração rotigotina para 24h, escolheu-se a formulação de libertação prolongada de ropinirol, que se encontra comercializada em Portugal (também é de administração única diária).</p>

Valor terapêutico acrescentado

A empresa solicitou a avaliação da comparticipação apenas para a doença de Parkinson em fase avançada.

Existem dois estudos que avaliaram a rotigotina no tratamento da doença de Parkinson em fase avançada. O estudo PREFER (LeWitt et al., 2007), que compara a rotigotina com placebo, e o estudo CLEOPATRA (Poewe et al., 2007), que compara a rotigotina com placebo e com pramipexol. Uma vez que o pramipexol não é o comparador selecionado, escolheu-se o ensaio clínico PREFER.

Uma vez que não existem estudos que comparem diretamente a rotigotina com ropinirol no tratamento da doença de Parkinson em fase avançada, fez-se uma comparação indireta entre a rotigotina e o ropinirol através dos estudos PREFER e de Pahwa et al. (2007), embora os critérios de seleção dos doentes e os métodos de avaliação não sejam similares. Ambos os estudos PREFER e de Pahwa et al. (2007) são semelhantes quanto ao horizonte temporal, às intervenções (substância ativa vs placebo), ao número de doentes incluídos [rotigotina: n=118 para 8 mg/24 horas e n=111 para 12 mg/24 horas) e ropinirol (n=202)] e aos marcadores primários de eficácia (redução do tempo “off”).

Substância activa	Rotigotina (Neupro®)				Ropinirol (libertação prolongada)		
Estudos	PREFER (LeWitt et al. 2007)				Pawa et al. 2007		
Tratamento	Placebo	Rotigotina 8 mg/24 h	Rotigotina 12 mg/24 h	Valor de p 8 mg e 12 mg vs placebo	Placebo	Ropinirol 2-24 mg/dia	Valor de p
Número de doentes	N = 119	N = 113	N = 109		N=191	N=202	
Semanas de manutenção		24			24		
Tempo “off”	-0.9	-2.7	-2.1	<0.001 0.0031	-0,3	-2.1	<0.0001
Tempo “on” sem discinésia	1.1	3.5	2.2	<0.0001 0.0078	0,1	1.6	<0.0001
Tempo “on” com discinésia	-0.1	-0.4	0.1	0.0871 0.6499			
UPDRS II	-0.5 (N=92)*	-3.1 (N=87)*	-3.2 (N=81)*	0.0004 0.0023	-0,9	-3.5	<0.0001
UPDRS III	-3.4 (N=92)*	-6.8 (N=81)*	-8.7 (N=81)*	0.0185 0.0006	-1,7	-6.5	<0.0001

Tempo: horas

Como se constata neste quadro (retirado do documento apresentado pelo requerente, e que está de acordo com os resultados expressos nas respetivas publicações), a única diferença é o maior tempo “on” sem discinésia (duplo do

atingido com o ropinirol). Este resultado permite maior autonomia e qualidade de vida (embora seja uma vantagem ligeira).

Na fase avançada da doença de Parkinson (e não na fase inicial), é um novo medicamento em que há Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) porque:

1. Em relação ao ropinirol, que é o comparador mais apropriado, tem maior duração do período em “on” sem discinésia na doença de Parkinson avançada (comparação indireta entre o Neupro® e o ropinirol de libertação prolongada, através dos estudos PREFER (Neupro®) e o de Pawa et al. 2007 (ropinirol de libertação prolongada).
2. Tem maior conveniência de uso, já que é um sistema transdérmico para aplicar a cada 24 h, evitando a administração mais frequente das formas orais de absorção rápida, melhorando a adesão e necessitando com menor frequência a presença de um cuidador; também permite ultrapassar os casos em que há dificuldade de deglutição e permitirá tratar melhor os doentes com demência associada. Note-se, todavia, que os comprimidos de libertação prolongada de ropinirol são também de administração única diária (assim, a vantagem seria ultrapassar a recusa dos doentes em tomar uma forma oral sólida). Aparentemente teria menor flutuação das concentrações plasmáticas, o que deveria implicar uma menor taxa de discinésias, o que não aconteceu nos ensaios clínicos.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	rotigotina vs ropinirol
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade, custo-utilidade
Vantagem económica	<p>Para demonstração da vantagem económica foi submetido um estudo de avaliação económica (EAEM) nos seguintes termos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perspetiva: Sociedade e Serviço Nacional de Saúde (SNS) • Horizonte temporal: tempo de vida dos doentes • Endpoints: Anos de vida ajustados pela Qualidade <p>O estudo demonstrou que o medicamento é custo-efetivo ao preço proposto.</p>

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação foi condicionada à celebração de um contrato ao abrigo do artigo 6.º do regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, aprovado em anexo ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marques, F. B.; Lourenço, Ó. ; Mendes, D. (2013). “Estudo de avaliação económica do medicamento Neupro (rotigotina) no tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson em fase avançada”. HTA-Centro de avaliação de tecnologias em saúde da AIBILI- Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem, Coimbra [não publicado].
2. European Public Assessment Reports (EPAR)
3. Resumo das características do medicamento (RCM) dos medicamentos considerados na avaliação.