

INFORME DE EVALUACIÓN

RASAGILINA

EXPERIENCIA CLINICA INSUFICIENTE

Nombre Comercial y presentación:	Azilect® (Tevapharma, Lundbeck España S.A.) 1 mg 30 comp (142,40 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Mayo 2006
Fecha de comercialización:	Abril 2006
Procedimiento de autorización:	Centralizado

Resumen:

- Rasagilina (RA) es un nuevo antiparkinsoniano, inhibidor de la monoaminoxidasa-B, relacionado química y farmacológicamente con selegilina, indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (EP), tanto en monoterapia o como coadyuvante de levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis.
- En el tratamiento de la EP, se dispone de tres ensayos clínicos realizados frente a placebo. No se dispone de estudios comparativos directos frente a otros agentes antiparkinsonianos previamente disponibles, incluyendo selegilina u otros agonistas dopaminérgicos.
- En el único ensayo clínico que incluyó un comparador activo (entacapona), RA presentó una eficacia clínica y seguridad equivalentes a ésta. No obstante, el estudio no fue diseñado para comparar directamente ambos medicamentos.
- En términos generales, su perfil toxicológico parece similar al de otros agentes dopaminérgicos. La ausencia de estudios comparativos frente a otros agentes antiparkinsonianos disponibles, dificulta establecer su tolerabilidad frente a los mismos.
- Hasta la fecha, no se dispone de evidencias clínicas que avalen un posible efecto neuroprotector de RA, ni su eventual actividad sobre la evolución de la EP. Adicionalmente, se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo.
- Por el momento, la información disponible es insuficiente para establecer el papel de RA en la terapéutica de la EP.

Qué es: Rasagilina (RA) es un nuevo antiparkinsoniano inhibidor de la monoaminoxidasa-B (MAO-B) relacionado química y farmacológicamente con selegilina¹.

Indicaciones autorizadas¹: Está indicada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (EP); bien en monoterapia, o bien, como coadyuvante de la levodopa en pacientes que presentan fluctuaciones en la respuesta motora de final de dosis.

Mecanismo de acción: Inhibe de forma selectiva e irreversible al enzima MAO-B, principal responsable del metabolismo cerebral de dopamina^{1,2}. Esta inhibición ayuda a mantener los niveles de dopamina, que se encuentran reducidos en los enfermos de Parkinson; y como consecuencia, podría retrasar la necesidad de terapia con levodopa o permitir el uso de dosis más bajas que ésta en pacientes con enfermedad avanzada². A la vista de los resultados de estudios experimentales preclínicos, se ha postulado (igual que en su día para selegilina) la existencia de un posible efecto neuroprotector de RA,

así como su eventual actividad sobre la progresión de la EP²⁻⁵. La mayoría de las fuentes -incluyendo el informe de evaluación de la EMEA- coinciden en considerar dicho efecto como una hipótesis no demostrada, que no debería de influir en la valoración del lugar en terapéutica de RA ni en las decisiones sobre su prescripción; destacando la falta de evidencias que apoyen dicha hipótesis y en particular, la necesidad de realizar estudios a largo plazo²⁻⁷.

Farmacocinética: Se absorbe con rapidez por vía oral y alcanza la C_{max} a las 0,5 h aprox., siendo la biodisponibilidad absoluta de una dosis única alrededor del 36%¹. Su absorción no se ve alterada por los alimentos, salvo aquéllos ricos en grasas, en cuyo caso puede reducirse. Se une a proteínas plasmáticas en un 60-70% y experimenta una biotransformación casi completa en el hígado previamente a su excreción¹. A diferencia de selegilina, la RA no presenta estructura anfetamínica y por tanto, entre sus metabolitos no se encuentra ningún derivado de este tipo^{2,4,5,7}. Se elimina principalmente en forma metabolizada por la orina (62,6%) y las heces (21,8%), excretándose menos de un 1% en forma inalterada por la orina¹.

Posología y forma de administración: Se administra por vía oral, a dosis de 1 mg/día¹ con o sin levodopa. A diferencia de otros tratamientos antiparkinsonianos, su dosificación no requiere ajuste individualizado². Puede tomarse con o sin alimentos¹.

Eficacia clínica: La eficacia de RA en monoterapia ha sido evaluada en el estudio TEMPO, randomizado, multicéntrico y realizado a doble-ciego en 404 pacientes adultos (media 60 años) con EP en estadios iniciales: evolución media de la enfermedad de un año, con afectación postural y de la marcha, pero mínima discapacidad (índice de gravedad < 3 en la Escala Modificada de Horehn y Yahr). Los pacientes no recibían tratamiento con levodopa, aunque algunos mantienen un tratamiento concomitante con agentes anticolinérgicos^{8,9}. La duración total del estudio fue de 52 semanas y se desarrolló en dos fases de 26 semanas: la primera en que se compara RA (1 ó 2 mg/d) frente a placebo⁸; y, la segunda, en la que los pacientes previamente tratados con placebo, recibieron RA (2 mg)⁹. La variable principal de medida fue la variación en la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (escala de 176 puntos) hasta el final del tratamiento; y, las secundarias: algunas subescalas de la anterior, porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento con levodopa, tiempo transcurrido hasta que ésta fue necesaria y escalas de calidad de vida (PDQUALIF) (ver Tabla de ensayos clínicos).

Los resultados de la primera fase del estudio (26 semanas), muestran diferencias estadísticamente significativas entre RA (1 ó 2 mg/d) y placebo en cuanto a la reducción media de la puntuación en la escala UPDRS RA 1mg vs PL -4,20 [-5,66, -2,73] y RA 2mg vs PL -3,56 [-5,04, -2,08] ($p < 0,001$), así como en el porcentaje de pacientes que respondieron positivamente al tratamiento (empeoramiento < 3 puntos en la escala UPDRS) ($p < 0,004$): 66% (RA 1mg), 67% (RA 2mg) y 49% (placebo)⁸. Adicionalmente, el tratamiento con RA se asoció a una mejoría significativa -frente a placebo- en las escalas de calidad de vida consideradas PDQUALIF RA 1mg vs PL -2,91 [-5,19, -0,64] y RA 2mg vs PL -2,74 [-5,02, -0,45] ($p < 0,02$)^{3,8}.

Una vez finalizadas las dos fases del estudio (52 semanas), se observó que los pacientes tratados con RA desde el principio, presentaban menor variación en la escala UPDRS que los tratados inicialmente con placebo, RA 1mg vs PL+RA 2mg -1,82 [-3,64, 0,01] ($p = 0,05$) y RA 2mg vs PL+RA 2mg -2,29 [-4,11, -0,48] ($p = 0,01$). Lo cual -según los autores- representaría un empeoramiento funcional más pronunciado en aquellos pacientes en los que se retrasó 6 meses el inicio del tratamiento con RA frente a los tratados desde el principio con ésta⁹. El porcentaje de pacientes que respondieron de forma positiva al tratamiento fue también superior en los tratados desde el principio con RA frente a los que iniciaron el tratamiento con placebo, RA 1mg: 52,5%, RA 2mg: 63,8%, PL+ RA 2mg: 52,3%; si bien, la diferencia fue significativa también sólo para RA (2 mg) ($p = 0,04$)⁹.

En este estudio no se observó la existencia de diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento, en cuanto al número de pacientes que necesitaron terapia con levodopa, ni tampoco en el tiempo transcurrido hasta que fue necesaria su administración⁶. Por otra parte y, exceptuando la subescala de actividad diaria (ADL) que mostró resultados más favorables en los pacientes tratados desde el principio con RA 2 mg (RA 1mg vs PL+RA 2mg -0,48 [-1,15, 0,19] y RA 2mg vs PL+RA 2mg -0,96 [-1,64, -0,29] (p=0,005)), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento, en las otras subescalas de la UPDRS consideradas⁹.

- Como terapia coadyuvante de levodopa, RA ha sido valorada en dos ensayos clínicos randomizados, multicéntricos y de diseño paralelo, realizados a doble-ciego en pacientes con EP avanzada: evolución media 9-10 años e índice < 5 en la Escala Modificada de Horehn y Yahr durante los períodos *off* (escasa o nula actividad motora). Los pacientes recibían terapia crónica con levodopa y presentaban fluctuaciones motoras (fenómeno *on/off*) insuficientemente controladas^{10,11}. En ambos estudios se mantuvieron otros tratamientos antiparkinsonianos concomitantes, pudiendo ajustarse la dosis de levodopa durante las 6 primeras semanas de tratamiento. La variable principal de medida en ambos estudios fue la variación de la duración media diaria de los períodos *off* experimentada por los pacientes, desde el inicio hasta el final del tratamiento, medida cada 30 minutos. Sin embargo, la precisión de esta herramienta de medida para valorar las diferencias entre los grupos podría cuestionarse, si se tiene en cuenta que dichas diferencias oscilan entre los 23-80 min. en ambos ensayos.

En el estudio PRESTO¹⁰, de 26 semanas de duración, se evaluó RA (0,5 y 1 mg/d) o placebo en 472 pacientes con EP idiopática, con al menos dos de los tres signos cardinales de la enfermedad: temblor en reposo, bradicinesia y rigidez. Los pacientes experimentaban fluctuaciones *on/off* durante al menos 2,5 h diarias.

En los pacientes tratados con RA se observó una reducción significativa en la duración de los períodos *off*: -0,49 h (RA 0,5 mg, p=0,02) y -0,94 h (RA 1 mg, p<0,001) frente a placebo; junto a un incremento significativo en la duración de los períodos *on* (funcionalidad relativamente buena): 0,51 h (RA 0,5 mg, p=0,05) y 0,78 h (RA 1 mg, p=0,004). Sin embargo, parte del tiempo ganado en los períodos *on* en los pacientes tratados con RA (1 mg) (\cong 30%), se asoció a la aparición de discinesia^{3,10}. La función neurológica presentó cierta mejoría en pacientes tratados con RA –frente a placebo- a partir de la 6ª semana de tratamiento, en ambos períodos (*on/off*). Si bien, la mejoría fue significativa sólo para algunos de los síntomas, dependiendo de la dosis de RA administrada: la RA (1 mg) fue más favorable que la RA (0,5 mg). La dosis de levodopa se redujo en 12, 32 y 36 mg/d en pacientes tratados con placebo, RA (0,5 mg) y RA (1 mg) respectivamente. En ningún caso, el tratamiento con RA se asoció a mejoras significativas de la calidad de vida de los pacientes¹⁰.

Por su parte, el estudio LARGO¹¹, de 18 semanas de duración y realizado en 687 pacientes con EP idiopática que presentaban fluctuaciones motoras en el período *off* durante al menos 1 h diaria, incluye un comparador activo, entacapona, aunque no fue diseñado para realizar una comparación directa entre ambos medicamentos. Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos de tratamiento: RA (1 mg/d), entacapona (200 mg con cada dosis de levodopa) y placebo.

La duración media de los períodos *off* se redujo significativamente -frente a placebo- en los pacientes tratados con RA (-0,78 h, p=0,0001) y entacapona (-0,80 h, p<0,0001); mientras que la duración de los períodos *on* presentó también un incremento significativo con ambos medicamentos RA vs PL 0,82 [0,36, 1,27] y entacapona vs PL 0,82 [0,36, 1,27], frente a placebo (p=0,0005); sin problemas de discinesia. El porcentaje de pacientes con respuesta positiva al tratamiento (reducción mínima de una hora en la duración media total del período *off*) fue de: 51%, 45% y 32% con RA, entacapona y placebo respectivamente; siendo las diferencias significativas para ambos medicamentos. La mayoría de los síntomas relacionados con la función neurológica y las subescalas de la UPDRS consideradas, presentaron mejoras significativas –frente a placebo- en pacientes tratados con RA y con entacapona. Con ambos fármacos se observó una reducción significativa de las dosis de levodopa (LP): 24 mg/d (RA) y 19 mg/d (entacapona); mientras que hubo que aumentarla (5 mg/d) en los tratados con placebo. En

todos los casos, la respuesta al tratamiento fue independiente de la edad de los pacientes y de la presencia de tratamiento concomitante con agonistas dopaminérgicos.

Junto a los anteriores, también se dispone de un estudio -de diseño similar al TEMPO- que presenta resultados favorables para RA (2 mg/d en monoterapia) frente a placebo; si bien, su principal objetivo era establecer la seguridad de RA a diferentes dosis¹². En otro estudio diseñado para evaluar la seguridad de RA a distintas dosis, como terapia coadyuvante de levodopa, no se observaron diferencias significativas en la eficacia entre RA y placebo¹³. En cualquier caso, los resultados de ambos estudios son poco relevantes para valorar la eficacia de RA en EP, dado el pequeño tamaño de la muestra y su corta duración⁶.

A las dosis de RA utilizadas en los estudios frente a placebo, los resultados en la variable principal se encuentran –en el intervalo de confianza- en el valor predeterminado como diferencia mínima relevante; adicionalmente, las diferencias observadas se refieren a 2-4 puntos respecto a un rango posible de 0-176 (Escala UPDRS), lo que supondría cambios del 1-2% respecto al total. En este sentido y, de forma general, la eficacia de RA frente a placebo podría considerarse limitada, sin que quede clara su posible significación clínica.

Seguridad:

Reacciones adversas: La RA ha mostrado ser relativamente bien tolerada en los ensayos clínicos; siendo su perfil toxicológico similar al de otros agentes dopaminérgicos. Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a su uso (>10%), han sido: cefaleas (como monoterapia) y discinesia (como terapia coadyuvante de levodopa). Con menor frecuencia (2-10%) también se ha descrito: astenia, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor articular, abdominal, de espalda o de cuello, vértigos, depresión, conjuntivitis, síndrome seudogripal, alucinaciones, alteraciones del sueño, pérdida de peso, anorexia, caídas accidentales, estreñimiento, distonía, erupciones cutáneas e hipotensión postural^{1,3,4,6,7,14,15}. En todo caso, la incidencia de efectos adversos varía según los diferentes ensayos clínicos.

La ausencia de estudios comparativos con otros agentes antiparkinsonianos, dificulta la realización de un perfil toxicológico de RA frente a los mismos¹⁵. En el estudio LARGO previamente comentado¹¹, no se describen diferencias sustanciales entre RA y entacapona en lo referente a su perfil de seguridad; aunque, como ya se ha señalado, el diseño del mismo no permite realizar comparaciones directas entre ambos medicamentos.

Advertencias y precauciones: Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y evitar su uso en caso de insuficiencia hepática moderada^{1,7,14}. No debe administrarse conjuntamente con otros IMAO, petidina, fluoxetina, fluvoxamina, agentes simpaticomiméticos o dextrometorfano; y debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con antidepresivos^{1,2,6,14}. En principio y, según los datos disponibles, no parece que RA (1 mg/d) presente problemas de interacción con preparados o alimentos que contengan tiramina, aunque este aspecto debería ser confirmado en otros estudios^{4,15}.

A lo largo de la investigación clínica realizada con RA, se han observado algunos casos de melanoma en pacientes tratados con la misma; y en este sentido, algunos textos recomiendan vigilar este aspecto en los pacientes tratados con RA. Por el momento no se ha establecido una relación causal; y a la vista de los datos epidemiológicos disponibles, algunos autores han relacionado este efecto con la propia enfermedad, más que con el uso de RA^{7,14,15}.

Contraindicaciones¹: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de RA y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Utilización en situaciones especiales¹:

Embarazo: No existen datos clínicos sobre la exposición a RA durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos directa o indirectamente nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal. Deben extremarse las precauciones al prescribir RA a mujeres embarazadas.

Lactancia: Los datos experimentales indican que RA inhibe la secreción de prolactina y que, por tanto, puede inhibir la lactancia. Se desconoce si RA se excreta por la leche materna. Deben extremarse las precauciones cuando se administre RA a mujeres lactantes.

Interacciones¹:

Estudios del metabolismo *in vitro* indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de RA. La administración conjunta de RA y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de RA a un 83 %. Por tanto, los inhibidores potentes de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de RA, por lo que deben administrarse con precaución.

Otras alternativas: La levodopa (asociada a carbidopa) constituye la base del tratamiento en la mayoría de los casos de EP⁶. En pacientes con EP avanzada, la eficacia de la levodopa puede verse reducida con el tiempo y a largo plazo, pueden aparecer fluctuaciones motoras (fenómeno *on/off*) y/o discinesia⁶. Como terapia coadyuvante de levodopa en estos casos, se han utilizado agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol); o bien: selegilina, entacapona, tolcapona, amantadina o apomorfina^{2,3,6}. En los pacientes más jóvenes (< 65 años), parece preferible la utilización de agonistas dopaminérgicos como tratamiento antiparkinsoniano inicial, debido a que estos agentes raramente se asocian a la aparición de discinesia; si bien, con el tiempo, la totalidad de los pacientes precisará de tratamiento con levodopa^{3,6,16}.

Lugar en terapéutica: RA ha mostrado su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de la EP –en monoterapia y como coadyuvante de levodopa– en ensayos clínicos realizados frente a placebo; si bien, la calidad de los estudios parece ser escasa y las diferencias frente a placebo “modestas”. No se dispone de estudios comparativos frente a otros agonistas dopaminérgicos u otros agentes antiparkinsonianos utilizados en la EP en monoterapia o como coadyuvantes de levodopa en pacientes con EP avanzada; en este sentido, resulta destacable la ausencia de estudios comparativos frente a selegilina, fármaco relacionado con RA^{2,15}. En el único estudio disponible que incluyó un comparador activo en su protocolo (entacapona), se observó una eficacia y seguridad semejantes entre ésta y RA en pacientes con EP avanzada¹¹; si bien, como ya se ha comentado, este estudio no fue diseñado para comparar directamente ambos medicamentos.

Hasta la fecha, no se dispone de evidencias clínicas suficientes que apoyen la hipótesis de un posible efecto neuroprotector de RA, ni de su eventual actividad sobre la evolución de la EP. Adicionalmente, se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo^{2,4,5,15}. Como terapia coadyuvante de levodopa en EP avanzada, RA no se ha estudiado en pacientes que no presenten fluctuaciones motoras, ni en aquéllos con otras fluctuaciones motoras que no dependan de la dosis⁷. A la vista de lo anterior y, mientras no se disponga de estudios comparativos frente a otras alternativas previamente disponibles para el tratamiento de la EP, y no se clarifiquen las cuestiones todavía pendientes, parece prematuro establecer el papel de RA en la terapéutica de dicha enfermedad^{2,4,7,15}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Azilect®. Lab. Teve Pharma GmbH. Junio 2005. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/azilect/azilect.htm> [consultado:1/9/06]
- 2- Rasagiline. New Med Profile 2005; Jul (05/10)
Disponible en: <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/RasagilineNMP0705b.pdf#search=%22Rasagiline.%20New%20Med%20Profile%202005%22> [consultado:1/9/06]
- 3- Rasagiline. New Drug Eval 2005; (73).
Disponible en: http://www.nyrdtc.org/docs/nde/NDE_73_rasagiline.pdf [consultado: 1/9/06]
- 4- Chen JJ et al. Rasagiline: a second-generation monoamine oxidase type-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. Am J Health Syst Pharm. 2006; 63(10): 915-28.
- 5- Stocchi F. Rasagiline: defining the role of a novel therapy in the treatment of Parkinson's disease. Int J Clin Pract. 2006;60:215-21.
- 6- Verdict and Summary: Rasagiline (Azilect®). MTRAC 2006; (Jan): 1-2. Disponible en: [http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/R/Rasagiline.pdf#search=%22Rasagiline%20\(Azilect%20C2%AE\).%20MTRAC%202006.%22](http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/R/Rasagiline.pdf#search=%22Rasagiline%20(Azilect%20C2%AE).%20MTRAC%202006.%22) [consultado: 1/9/06]
- 7- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Azilect. DCI: rasagilina. EMEA H/C/574; 2005. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/azilect/azilect.htm> [consultado:1/9/06]
- 8- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol. 2002; 59:1937-43.
- 9- Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol. 2004; 61:561-6.
- 10- Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO Study. Arch Neurol. 2005;62: 241-8.
- 11- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet. 2005;365(9463):947-54.
- 12- Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. Mov Dis. 2004; 19:916-23.
- 13- Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. Clin Neuropharmacol. 2000;23:324-30.
- 14- Rasagiline (Azilect®). ESCA: For the treatment of Parkinson's disease. MTRAC 2006. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/escas/R/Rasagiline%20ESCA.doc>

[consultado: 1/9/06]

15- Rascol O. Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson's disease – a review. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(12):2061-75.

16- Agonistas dopaminérgicos en el tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson. Bol Ter Andal 2006;22(2):1-8.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Euskadi, Cataluña, Aragón y Navarra.

INFORME DE RASAGILINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia <i>(Autor, publicación)</i>	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada <i>(criterios de inclusión y exclusión)</i>	Pauta de tratamiento	Variables de medida <i>(endpoint)</i>	Resultados <i>(tamaño / valores p / intervalos de confianza)</i>	Comentarios	Calidad del estudio <i>(escala Jadad) (*)</i>
RA en monoterapia							
Parkinson Study Group. Arch Neurol 2002; 59(Dec): 1937-43. (Estudio TEMPO. Fase 1) Financiado por Teva Pharmaceutical Industries	Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, grupos paralelos <i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de RA (monoterapia) vs PL en EP	Pacientes adultos (>35 años, media 60 años) con EP en estadios iniciales (#). No tratados con LP, aunque algunos mantienen tratamiento con agentes anticolinérgicos (N= 404)	RA 1 mg/d (n=134) vs RA 2 mg/d (n=132) vs PL (n=138) <i>Duración</i> (Fase 1): 26 semanas	<u>V. principal:</u> Variación media Escala UPDRS (total) desde el inicio hasta el final del tratamiento (semana 0-26) [95% CI] <u>V. secundarias:</u> . Pacientes con respuesta positiva (empeoramiento <3 puntos en la escala UPDRS) al final del tratamiento (semana 26) . Pacientes que necesitaron tratamiento con LP	RA (1mg) vs PL: -4.20 [-5.66, -2.73] RA (2mg) vs PL: -3.56 [-5.04, -2.08] RA (1 o 2 mg) vs PL (p<0.001) RA (1mg) vs RA (2mg) (NS) RA (1mg): 66% RA (2mg): 67% PL: 49% RA (1mg) vs PL (p=0.004) RA (2mg) vs PL (p= 0.001) PL: 16.7% RA (1mg): 11.2% RA (2mg): 16.7% NS	Estudio pivotal Resultados parciales: 1ª fase Duración relativamente corta No se especifican motivos de pérdidas y abandonos Posible interferencia al recibir algunos pacientes otros tratamientos concomitantes En el grupo RA 2mg/d hay un incremento significativo de la Psis 4,04mm de Hg (p=0,02) frente a placebo	Total puntos: 2 Rand: 1 DC: 1 Rand OK: 0 DC OK: 0 Pérdidas: 0

				. Tiempo transcurrido hasta requerir LP . Mejoría Escalas de calidad de vida EP (PDQUALIF) [95% CI]	NS RA (1mg) vs PL: -2.91 [-5.19, -0.64] RA (2mg) vs PL: -2.74 [-5.02, -0.45] RA (1 y 2mg) vs PL (p=0.0191)		
Parkinson Study Group. Arch Neurol 2004; 61(Apr): 561-6. (Estudio TEMPO. Fase 2) Financiado por Teva Pharmaceutical Industries	IDEM anterior <i>Objetivo:</i> comparar el efecto del inicio precoz o tardío del tratamiento con RA (monoterapia) en pacientes con EP	IDEM anterior (N=371 a partir de la semana 26)	RA 1 mg/d (n=122) vs RA 2 mg/d (n=119) vs PL x 26 semanas + RA 2 mg/d x 26 semanas (n=130) <i>Duración total</i> (Fase 1+2): 52 semanas (Duración Fase 2: 26 semanas)	<u>V. principal:</u> IDEM anterior (semana 0-52) [95% CI] <u>V. secundarias:</u> . Pacientes con respuesta positiva (empeoramiento <3 puntos en la escala UPDRS); semana 52	RA (1mg) vs PL+RA(2mg): -1.82 [-3.64, 0.01] (p=0.05) RA 2mg vs PL+RA(2mg): -2.29 [-4.11, -0.48] (p=0.01) RA (1mg): 52.5% RA (2mg): 63.8% RA (PL+2mg): 52.3% RA (2mg) vs PL+RA(2mg) (p=0.04) RA (1mg) vs PL+RA(2mg) NS (p=0.93)	Estudio pivotal Sería preferible que el comparador a partir de los 6 meses fuera RA 1 mg en lugar de RA 2 mg Resultados al límite de la significación estadística Posible interferencia al recibir algunos pacientes otros tratamientos concomitantes	Total puntos: 2 Rand: 1 DC: 1 Rand OK: 0 DC OK: 0 Pérdidas: 0

				<p>. Subescala UPDRS de actividad diaria (ADL)</p> <p>. Otras subescalas de UPDRS (mental, motriz)</p> <p>. Tiempo transcurrido hasta requerir LP</p>	<p>RA (1mg) vs PL+RA (2mg) -0,48 [-1,15, 0,19] NS</p> <p>RA (2mg) vs PL+RA (2mg) -0,96 [-1,64, -0,29] (p=0,005),</p> <p>NS</p> <p>NS</p>		
<p>Stern MB et al. Mov Dis 2004; 19(8): 916-23.</p> <p>Financiado por Teva Pharmaceuticals</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, grupos paralelos, estudio de dosis en fase II</p> <p><i>Objetivo:</i> seguridad de RA a distintas dosis, como monoterapia en pacientes con EP</p>	<p>Pacientes adultos (40-75 años) con EP en estadios iniciales (#). No tratados con LP (N= 56)</p>	<p>RA 1 mg/d (n=15) vs RA 2 mg/d (n=14) vs RA 4 mg/d (n=14) vs PL (n=13)</p> <p><i>Duración:</i> 10 semanas</p>	<p><u>V. principal</u> (seguridad): Incidencia efectos adversos, evaluación del paciente (examen físico, analítica, pruebas radiológicas, etc)</p> <p><u>V. secundarias</u> (posible eficacia):</p> <p>. Variación Escala UPDRS total (versión 3.0) a lo largo del estudio</p>	<p>No se describen efectos adversos graves</p> <p>Frecuencia y tipo de efectos adversos similares a PL. Diferencia NS</p> <p>RA (2mg): -3.6 vs PL: -0.5 (p<0.05)</p> <p>RA (1 y 4 mg) vs PL: NS</p>	<p>Estudio secundario (exploratorio)</p> <p>No diseñado para valorar eficacia, insuficiente poder estadístico: muestra pequeña, corta duración.</p> <p>No cumple recomendaciones EMEA respecto a la duración del estudio</p> <p>Se instruyó a los pacientes para restringir la tiramina en sus dietas</p>	<p>Total puntos: 5</p> <p>Rand: 1 DC: 1 Rand OK: +1 DC OK: +1 Pérdidas: 1</p>

				. Pacientes con respuesta positiva (mejoría >30% en la escala UPDRS)	RA: 28% PL: 0% (p<0.05)	No se especifica cómo se mide la variable principal	
RA como terapia coadyuvante de levodopa							
Rabey JM et al. Clin Neuropharmacol 2000; 23(6): 324-30. Financiado por Teva Pharmaceuticals	Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, grupos paralelos, estudio de dosis en fase II <i>Objetivo:</i> seguridad de RA, a distintas dosis, como terapia coadyuvante de levodopa en pacientes con EP	Pacientes adultos (40-65 años) con EP avanzada (estadío 1-4 en escala de Hoehn and Yahr), tratados con LP (al menos 6 meses) e insuficientemente controlados Excluye pacientes con enfermedad cardiovascular (N=70)	RA 0,5 mg/d + LP (n=21) vs RA 1 mg/d + LP (n=18) vs RA 2 mg/d + LP (n=18) vs PL+ LP (n=13) <i>Duración:</i> 12 semanas	<u>V. principal</u> (seguridad): Incidencia y tipo de efectos adversos <u>V. secundaria</u> (posible eficacia): . Escala UPDRS total, Escala CGIC, reducción dosis levodopa	NS NS	Estudio secundario (exploratorio) No diseñado para valorar eficacia, insuficiente poder estadístico: muestra pequeña, corta duración. Resultados no significativos. Escasa aplicabilidad Se instruyó a los pacientes para restringir la tiramina en sus dietas Evaluación incompleta de los efectos adversos	Total puntos: 3 Rand: 1 DC: 1 Rand OK: 0 DC OK: 0 Pérdidas: 1
Parkinson Study Group. Study. Arch Neurol 2005; 62(Feb): 241-8 (Estudio PRESTO) Financiado por Teva y Lundbeck	Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, grupos paralelos <i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de RA vs PL como terapia	Pacientes adultos (>30 años, media 64 años) con EP avanzada (&). Reciben terapia crónica con levodopa y presentan	RA 0,5 mg/d + LP (n=164) vs RA 1 mg/d + LP (n=149) vs PL + LP (n=159)	<u>V. principal:</u> . Variación de la duración media de los períodos <i>off</i> durante el tratamiento (horas) [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL: -0.49 [-0.91, -0.08] (p=0.02) RA 1 mg vs PL: -0.94 [-1.36, -0.51] (p<0.001)	Estudio pivotal La valoración de la mejoría clínica por parte del investigador parece poco objetiva, cuando se dispone	Total puntos: 3 Rand: 1 DC: 1 Rand OK: +1 DC OK: 0 Pérdidas: 0

A/S	coadyuvante de LP en EP avanzada	fluctuaciones motoras (fenómeno <i>on/off</i>) insuficientemente controladas, durante al menos 2,5 h diarias. Se mantienen otros tratamientos antiparkinsonianos concomitantes. Puntuación media escala UPDRS total: 28,5. Duración media período <i>off</i> : 6 h. Excluye pacientes con depresión y enfermedades neurológicas (N=472)	Duración: 26 semanas	<u>V. secundarias</u> . Mejoría clínica global (valorada por el investigador) (Σ)[95% CI] . Subescala UPDRS de actividad diaria (ADL) en período <i>off</i> [95% CI] . Subescala UPDRS motriz en período <i>on</i> [95% CI] . Mejoría Escalas de calidad de vida EP (PDQUALIF) [95% CI] . Variación de la duración media del período <i>on</i> (sin discinesia) (horas) [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL: -0.39 [-0.64, -0.13] (p=0.003) RA 1 mg vs PL: -0.68 [-0.94, -0.42] (p<0.001) RA 0,5 mg vs PL: -1.20 [-2.08, -0.32] (p=0.008) RA 1 mg vs PL: -1.34 [-2.24, -0.43] (p=0.004) RA 0,5 mg vs PL: -2.91 [-4.59, -1.23] (p<0.001) RA 1 mg vs PL: -2.87 [-4.58, -1.16] (p=0.001) RA 0,5 mg vs PL: -2.18 [-4.49, 0.14] NS (p=0.07) RA 1 mg vs PL: -1.48 [-3.86, 0.90] NS (p=0.22) RA 0,5 mg vs PL: 0.51 [0.00, 1.03] (p=0.05) RA 1 mg vs PL: 0.78 [0.26, 1.31] (p=0.004)	de escalas validadas La relación beneficio/riesgo no es obvia No quedan claras las pérdidas y abandonos en el grupo de tratamiento	
-----	----------------------------------	--	----------------------	--	---	--	--

				. Escala Schwabrand and England (ADL) (período <i>off</i>) [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL NS RA 1 mg vs PL: 3.00 [0.49, 5.5] (p=0.02)		
				. Discinesia [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL NS RA 1 mg vs PL: 0.37 [0.04, 0.70] (p=0.03)		
				. Inestabilidad postural, capacidad de marcha [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL: -0.41 [-0.79, 0.03] (p=0.04) RA 1 mg vs PL NS		
				. Rigidez [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL NS RA 1 mg vs PL: -0.66 [-1.24, -0.09] (p=0.02)		
				. Bradicinesia [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL NS RA 1 mg vs PL: -0.89 [-1.77, -0.00] (p=0.049)		
				. Temblor [95% CI]	RA 0,5 mg vs PL: -0.79 [-1.25, -0.33] (p<0.001) RA 1 mg vs PL: -0.73 [1.20, 0.27] (p=0.002)		

				<p>. Otros síntomas de funcionalidad neurológica (subescalas UPDRS)</p> <p>. Reducción de la dosis de LP</p>	<p>NS</p> <p>RA 0,5 mg: 32 ± 122 mg/d RA 1 mg: 36 ± 133 mg/d PL: 12 ± 142 mg/d NE</p>		
<p>Rascol O et al. Lancet 2005; 365(9463): 947-54. (Estudio LARGO)</p> <p>Financiado por Teva y Lundbeck A/S</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, grupos paralelos, doble enmascaramiento</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia y seguridad de RA vs PL como terapia coadyuvante de LP en EP avanzada. Incluye comp. indirecta: EN vs PL</p>	<p>Pacientes adultos (>30 años, media 64 años) con EP avanzada (&). Reciben terapia crónica con levodopa y presentan fluctuaciones motoras (fenómeno <i>on/off</i>) insuficientemente controladas, durante al menos 1 h diaria. Los pacientes mantienen tratamiento concomitante con inhibidores de la dopa descarboxilasa.</p>	<p>RA 1 mg/d + LP (n=231) vs EN 200 mg/q dosis de LP + LP (n=227) vs PL + LP</p> <p><i>Duración:</i> 18 semanas</p>	<p><u>V. principal:</u></p> <p>. Variación de la duración media de los períodos <i>off</i> durante el tratamiento (horas) [95% CI]</p> <p><u>V. secundarias:</u></p> <p>. Mejoría clínica global (valorada por el investigador) (Ξ)</p> <p>. Subescala UPDRS de actividad diaria (ADL) en período <i>off</i></p> <p>. Subescala UPDRS</p>	<p>RA vs PL: -0.78 [-1.18, -0.39] p=0.0001 EN vs PL: -0.80 [-1.20, -0.41] p<0.0001</p> <p>RA vs PL: -0.49 (p<0.0001) EN vs PL: -0.36 (p=0.0002)</p> <p>RA vs PL: -1.71 (p<0.0001) EN vs PL: -1.38 (p=0.0006)</p> <p>RA vs PL: -2.94</p>	<p>Estudio pivotal</p> <p>No diseñado para comparar directamente RA vs EN</p> <p>No se justifica que el comparador sea EN en lugar de selegilina</p> <p>No se analiza la calidad de vida de los pacientes.</p> <p>No se realiza comparación directa. Escasa aplicabilidad a pesar de buena</p>	<p>Total puntos: 4</p> <p>Rand: 1 DC: 1 Rand OK: +1 DC OK: +1 Pérdidas: 0</p>

		Puntuación media escala UPDRS total: 33,2. Duración media período <i>off</i> : 5,6 h Excluye pacientes con depresión tratados con amitriptilina (N=687)		motriz en período <i>on</i> . Variación de la duración media del período <i>on</i> (sin discinesia) (horas) [95% CI] . Pacientes con respuesta positiva (reducción mínima de 1h en la duración media total del período <i>off</i>) . Reducción de la dosis de LP	(p<0.0001) EN <i>vs</i> PL: -2.73 (p<0.0001) RA <i>vs</i> PL: 0.82 [0.36, 1.27] (p=0.0005) EN <i>vs</i> PL: 0.82 [0.36, 1.27] (p=0.0005) RA: 51% (p<0.0001 <i>vs</i> PL) EN: 45% (p=0.0019 <i>vs</i> PL) PL: 32% RA: 24 mg/d (p=0.0003 <i>vs</i> PL) EN: 19 mg/d (p=0.0024 <i>vs</i> PL) PL(aumento):5mg/d	puntuación Jadad. La valoración de la mejoría clínica por parte del investigador parece poco objetiva, cuando se dispone de escalas validadas	
--	--	---	--	--	---	--	--

NE: no se especifica el valor de p en el estudio; NS: diferencia no significativa

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

RA= rasagilina; PL= placebo; LP= levodopa; EN= entacapona; EP= enfermedad de Parkinson; Escala UPDRS= *Unified Parkinson's disease Rating Scale*; Escala CGIC: *Clinical Global Impression of Change Scale*

(#): evolución media de la enfermedad de un año, índice de gravedad < 3 en la Escala Modificada de Horehn y Yahr (puntuación 1-5), con afectación postural y de la forma de andar pero mínima discapacidad. Puntuación media escala UPDRS total: 25

(&): evolución media 9-10 años, con al menos dos de los tres signos cardinales de la enfermedad (temblor en reposo, bradicinesia, rigidez), índice < 5 en la Escala Modificada de Horehn y Yahr durante los períodos *off*.

(Ξ): Escala 1-7 (desde “mejoría clínica significativa” hasta “empeoramiento significativo”)

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.