

Levodopa-Carbidopa en gel para administración intestinal

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado.
Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Vall d'hebron
08/06/2006 Código 05/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectúa la solicitud: Dr.

Servicio: Neurología

Justificación de la solicitud: tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves con hipercinesias y discinesias cuando las combinaciones de los fármacos habituales no presentan resultados clínicamente relevantes.

Fecha recepción de la solicitud: 25/04/2006

Autores: JCJ, LGB

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Levodopa+Carbidopa

Nombre comercial: Duodopa®

Laboratorio: Solvay Pharma SA

Grupo terapéutico: Fármacos Antiparkinsonianos **Código ATC:** N04BA02

Vía de administración: Perfusión intestinal

Tipo de dispensación: Receta médica. Uso hospitalario

Vía de registro: Reconocimiento mutuo EMEA y AEMyPS.

Tabla I

Presentación y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envases por unidades	Código	Coste por unidad PVL
Duodopa® 2000 mg Levodopa + 500 mg de Carbidopa). Cartuchos de 100 ml	7 cartuchos para bomba de infusión	66547	108 € (756€ caja de 7 cartuchos)

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriada, generando los síntomas característicos de la enfermedad: temblor, rigidez, acinesia y alteraciones posturales. La levodopa disminuye estos síntomas ya que actúa como precursor de la dopamina tras su descarboxilación, constituyendo el fármaco de elección en el tratamiento de esta patología. La carbidopa, que no atraviesa la barrera hemato-encefálica, inhibe la descarboxilación extracerebral de la levodopa, aumentando la concentración de levodopa disponible para el transporte cerebral y su posterior transformación en dopamina. La levodopa no frena el curso de la patología y su eficacia disminuye con el tiempo. Durante el tratamiento, se producen fluctuaciones motoras: hipercinesia e hipociensia, posiblemente asociadas al pico y al valle de concentración plasmática respectivamente, cuando se administra por vía oral. En este caso, la perfusión enteral con Duodopa®, gracias a un perfil farmacocinético que se aproxima al orden 0, podría reducir las fluctuaciones motoras y aumentar la duración de la eficacia del fármaco.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS (02/05) y EMEA (aceptado como huérfano): Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hipercinesia y discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios. Se necesita una prueba positiva de la respuesta clínica a Duodopa® administrado mediante una sonda nasoduodenal transitoria antes de implantar una sonda permanente.

FDA: Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada. (18/01/2000)

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Duodopa® es un gel para una administración intestinal continua mediante una bomba portátil de perfusión (CADD-Legacy de Duodopa (CE 0473) directamente al duodeno. Para ello el paciente debe someterse a una gastrostomía endoscópica percutánea mediante una sonda transabdominal externa y una sonda intestinal interna. En algunos casos puede realizarse una gastroyeyunostomía radiológica.

Siempre debe de utilizarse una sonda nasoduodenal transitoria para comprobar si el paciente responde a este tipo de tratamiento con el fin de realizar los ajustes de dosis antes de iniciar la terapia con la sonda permanente. El tratamiento puede interrumpirse en cualquier momento retirando la sonda y dejando que la herida cicatrice. Se debe continuar el tratamiento con medicamentos orales que incluyen levodopa/carbidopa.

Dosificación:

La pauta de dosificación diaria se compone de tres dosis ajustadas individualmente: dosis matinal, dosis de mantenimiento y dosis adicional. El cálculo de dosis se realiza a partir de una concentración 20 mg/ml.

Dosis matinal

La dosis matinal en bolus se administra mediante la bomba para conseguir rápidamente concentraciones terapéuticas (en 10-30 minutos). La dosis deberá basarse en la dosis de levodopa que el paciente tomaba por vía oral en la mañana más la cantidad necesaria para rellenar el volumen de la sonda. La dosis matinal total suele ser de 5-10 ml, correspondientes a 100-200 mg de levodopa. La dosis total matinal no deberá superar los 15 ml (300 mg de levodopa)

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es ajustable a razón de 2 mg/hora (0,1 ml/hora). La dosis debe ser calculada según la dosis de levodopa que el paciente tomaba por vía oral. Si se interrumpe la administración de otros fármacos complementarios, la dosis de Duodopa deberá ajustarse nuevamente. La dosis de mantenimiento se ajusta individualmente. Debería mantenerse en un intervalo de 1-10 ml/hora (20-200 mg levodopa/hora) y suele ser de 2-6 ml/hora (40-120 mg levodopa/hora). En casos excepcionales, puede ser necesaria una dosis más elevada.

Dosis adicional en bolus.

Debe administrarse según si el paciente se encuentra hipocinético (off) durante el día. La dosis adicional debe ajustarse de forma individualizada, y normalmente es de 0,5 hasta 2 ml.

En raras ocasiones, puede ser necesaria una dosis más elevada.

Si la necesidad de dosis adicionales excede de 5 veces al día, la dosis de mantenimiento deberá aumentarse.

La dosis diaria debe ajustarse a una perfusión de 16 h, descansando durante la noche

Características de conservación:

Los cartuchos deben almacenarse entre 2°C y 8°C (en nevera) y protegidos de la luz. El período de validez es de 15 semanas en estas condiciones. La estabilidad físico-química del fármaco en el cartucho es de 16 horas a 40°C.

Los cartuchos vacíos/usados deben devolverse al Servicio de farmacia para ser destruidos.

3.4 Farmacocinètica.

En cuanto a la absorción destaca, que la solución de levodopa se administra a través de una sonda introducida directamente en el duodeno por lo que las pérdidas por este proceso son mínimas. El fármaco se absorbe rápidamente a través del sistema de transporte por el cual se absorben los aminoácidos. La levodopa administrada como Duodopa® tiene la misma biodisponibilidad que la levodopa administrada en comprimidos de liberación gástrica aproximándose al 81-98%. La perfusión enteral continua disminuye la variabilidad intra e interindividual de las concentraciones plasmáticas. Así, la velocidad de vaciado gástrico no influye en la tasa de absorción. Con una dosis inicial alta del preparado, la concentración plasmática terapéutica de levodopa en plasma se alcanza en 10-30 minutos.

La levodopa se administra conjuntamente con carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa que aumenta la biodisponibilidad y reduce la eliminación de levodopa. La eliminación y volumen de distribución de levodopa es de 0,3 l/h/kg y de 0,9-1,6 l/kg respectivamente cuando se administra junto con un inhibidor de la descarboxilasa. La unión de levodopa a las proteínas es mínima.

La $t_{1/2}$ de la levodopa es aproximadamente de 1-2 h. Los metabolitos formados se excretan principalmente en la orina. Se conocen cuatro vías metabólicas, siendo la descarboxilación la predominante en el metabolismo de la levodopa administrada sin un inhibidor enzimático. Cuando se administra levodopa junto con carbidopa, se inhibe la enzima descarboxilasa, de forma que el metabolismo vía catecol-O-metiltransferasa (COMT) se convierte en la ruta metabólica dominante. Los nuevos fármacos antiparkinsonianos, como la entocapona, inhiben esta ruta.

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Tabla II

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Levodopa-carbidopa	Apomorfina (ME)	Levodopa-carbidopa-entocapona
Presentación	Comprimidos	Inyectable subcutáneo 10 mg/ml (Inyectable 3 ml)	Comprimidos
Posología	1500-2000 mg Levodopa	3-30 mg	Dosis máxima: 2 g/ día
Características diferenciales	La perfusión enteral continua disminuye la variabilidad intraindividual e interindividual de las concentraciones plasmáticas. La velocidad de vaciado gástrico no influye en la tasa de absorción. Principalmente ventajas farmacocinéticas que mejoran el efecto farmacodinámico. La administración subcutánea repetida de apomorfina genera un rechazo importante por parte del paciente, el número de inyecciones para lo periodos off pueden llegar hasta 12 pinchazos/día		

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

4.2. Resultados de los ensayos clínicos

Estudios Clínicos (EC):

Estudios Previos:

- 1- Bredberg et al realizaron un estudio abierto en 5 pacientes durante 6 semanas en el que se dispesaron comprimidos de levodopa-carbidopa en un gel de metilcelulosa y se administraron directamente en duodeno, mediante una perfusión. Las concentraciones

del fármaco permanecieron estables, a diferencia de la forma convencional oral, las fluctuaciones motoras también fueron inferiores y la biodisponibilidad fue del 100% en los 5 pacientes.

- 2- Nilsson et al realizaron un estudio abierto de 6 meses de duración en 9 pacientes con Parkinson avanzado a los que se les administró levodopa-carbidopa en infusión continua duodenal. Se evaluó la fluctuación motora (evaluada mediante vídeo) y concentraciones plasmáticas del fármaco. Los pacientes presentaron mejoras importantes en la capacidad motora y una disminución de la fluctuación de las concentraciones plasmáticas del fármaco.
- 3- Estudios NPP-01-92, NPP-003-00, incluyen 7 y 5 pacientes respectivamente, en los cuales se evalúan las concentraciones plasmáticas de levodopa tanto en la forma oral como en la intestinal así como los resultados de diversas escalas de calidad de vida comentadas en el punto siguiente. Los resultados de las distintas variables evaluadas son favorables para Duodopa®.
- 4- Estudio NPP-003-00, que se suspendió prematuramente por la FDA debido a problemas de tolerancia con los dispositivos de administración. De los 30 pacientes previstos solo participaron 5, 2 pacientes abandonaron y 3 pacientes continuaron el tratamiento por uso compasivo.

Limitaciones de los estudios: Se tratan de estudios previos, con un número muy reducido de pacientes en los que básicamente se comprueba los datos farmacocinéticos obtenidos con esta forma de administración. También se muestran los primeros resultados de intolerancia a la forma de administración.

Estudios considerados clínicamente relevantes por la EMEA:

1- Nyholm et al NPP-001-99 (tabla IV), Comparan la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de levodopa durante la infusión intraduodenal continua de una suspensión de levodopa-carbidopa frente al tratamiento oral con Sinemet® depot. Duración total 6 semanas (3 semanas Duodopa® y 3 semanas levodopa-carbidopa oral)

Tabla IV

1- Referencia: Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C et al. <i>Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. Clin Neuropharmacol. 2003;26(3):156-63</i>			
Estudio fase III, abierto, aleatorizado, de tratamiento activo y con grupos cruzados			
Nº de pacientes: 12			
Randomización: grupos cruzados. Se asignaron 2 grupos. En grupo I (6 pacientes) recibió tratamiento oral convencional (levodopa-carbidopa, y posteriormente Duodopa nasoduodenal®. Grupo II (6 pacientes) el mismo tratamiento pero en orden inverso.			
Criterios de inclusión: Pacientes con parkinson avanzado, con fluctuaciones motoras que no responden a la combinación por vía oral de diferentes fármacos.			
Criterios de exclusión: Parkinson no avanzado en estadio inicial, con otras patologías concomitantes (demencia, parkinson atípico y otros) y que si responden a la combinación de fármacos orales habituales			
Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Grupo I (Levodopa oral) N=12	Grupo II (Duodopa) N=12	p
Resultado principal Media de Varianza de Cp (mcg/mL)	0.9	0.2	P<0.01
Coeficiente de Variación intraindividual de Cp Levodopa	34%	14%	P<0.01

Concentración plasmática: Cp.

El análisis farmacocinética mostró un menor coeficiente de variación intraindividual de las concentraciones plasmáticas de levodopa. También se valoraron otras variables secundarias evaluables mediante un puntuación objetiva: test PML (Test Postural-Locomotor-habilidad

Manual) el *UPDRS* (Escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson) y el *VS* (puntuación evaluada por imagen grabada en vídeo que avalúa el tiempo en el que paciente se encuentra con hipo-hipercinesia y estado normal). El primero no mostró diferencias estadísticamente significativas, el *UPDRS* sí las presentó a favor de Duodopa® al igual que el *VS*.

Limitaciones del estudio: Aunque se muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al perfil farmacocinético, la muestra de pacientes es pequeña y la valoración del *VS* no se podía realizar de forma ciega. La escala *PML* no mostró diferencias estadísticamente significativas.

2- Nyholm et al NPP-001-02, DIREQT (tabla V). Evaluar la eficacia de Duodopa® frente a la terapia convencional optimizada en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada mediante la valoración de las fluctuaciones motoras y escalas de calidad de vida. Duración total seis semanas.

Tabla V

Referencia: Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. <i>Neurology</i> . 2005; 64(2):216-23.			
Estudio fase III. : multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento activo y con grupos cruzados, con evaluación enmascarada del parkinsonismo y discinesia			
Nº de pacientes: 24			
Randomización. Se asignaron 2 grupos. En grupo I (12 pacientes) recibió tratamiento oral convencional (levodopa-carbidopa, apomorfina sc y otros) y posteriormente Duodopa nasoduodenal®. Grupo II (12 pacientes) el mismo tratamiento pero en orden inverso.			
Criterios de inclusión: Pacientes con parkinson avanzado, con fluctuaciones motoras que no responden a la combinación por vía oral de diferentes fármacos.			
Criterios de exclusión: Parkinson no avanzado en estadio inicial, con otras patologías concomitantes (demencia, parkinson atípico y otros) y que si responden a la combinación de fármacos orales habituales			
Resultados			
Variables evaluadas en el estudio Análisis por intención de tratar (N=24)	Tratamiento estudiado (Duodopa®) : N (nº pac)=21	Tratamiento control (tratamiento oral convencional): N (nº pac)=20	p
Resultado principal			
<i>VS</i>			
<i>Funcional-on (media ± SD)%</i>	90,7±19,2	74,5±24,6	<0,01
<i>Hipocinesia-off (media ± SD)%</i>	1,8±5,0	19,2±17,9	<0,01
<i>discinesia-on (media ± SD)%</i>	7,5±17,3	6,3±14,6	1
Análisis por protocolo (N=18)	Tratamiento estudiado (Duodopa®) : N (nº pac)=18	Tratamiento control (tratamiento oral convencional): N (nº pac)=18	
Resultados secundarios de interés			
<i>UPDRS(0-199) (mediana)</i>	35	53	<0,05
Calidad de vida			
<i>Cuestionario enfermedad de Parkinson (PDQ-39)(mediana)</i>	25	35	<0,01
<i>Test de autoevaluación (mediana total)</i>	0.78	0.72	<0,01

VS (video scoring): porcentaje de tiempo en el que paciente se encuentra con hipocinesia-off (-3 a -2), hipercinesia-on (+2 - +3) y estado funcional-on (-1 a +1). *UPDRS* (Escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson): 0 ninguna incapacidad, 199 total incapacidad. *Test de autoevaluación:* 9 cuestiones valoradas de valor 1 (mayor incapacidad) a valor 5 (sin incapacidad).

18 pacientes se analizaron por protocolo. Hubieron 6 pacientes que abandonaron el estudio: 5 en el grupo de Duodopa® (principalmente por problemas con el dispositivo de administración) y un paciente por incumplimiento del tratamiento. La diferencia de medias de tiempo (%) en

funcional-on entre Duodopa® y tratamiento convencional por protocolo fue del 14% (-15 a +63%, n=18 $p<0,01$). Los resultados mostraron tanto un mayor porcentaje de tiempo en *funcional-on*, disminución del tiempo en *hipocinesia-off* y mejores resultados en las distintas escalas de calidad de vida utilizadas para Duodopa®. No hubo diferencias en el valor de *discinesia-on*.

Limitaciones del estudio: El número reducido de pacientes y el número de pacientes que abandonaron con el tratamiento con Duodopa® fue elevado en relación a la muestra. El análisis de las variables secundarias se realizó por protocolo.

No hay estudios comparativos con otras posibles alternativas como la apomorfina subcutánea, combinación oral de otros fármacos antiparkinsonianos y técnicas quirúrgicas (estimulación continua de los receptores dopaminérgicos).

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

De los 88 pacientes tratados en los distintos estudios en Europa y EEUU, en cuantos efectos graves notificados en todos los estudios agrupados, destaca fibrilación auricular, depresión grave y absceso subdiaphragmático debido a la cirugía. Ocho pacientes murieron durante el tratamiento con Duodopa®, debido principalmente a aspiración produciendo neumonía y anoxia. Dos pacientes murieron por patologías cardiovasculares. Estas muertes no se consideraron asociadas al tratamiento con el fármaco en estudio.

Se han realizado 3 estudios retrospectivos de seguridad:

- 1- NPP-002-00. *A retrospective study on patients treated with Duodopa/Duodopa N from January 1 1991 to December 31 1999.* Se revisaron las historias clínicas de un total de 34 pacientes y se recopilaron las causas que obligaron a la suspensión del tratamiento, identificando: 31 pacientes, 14 de los cuales abandonaron por problemas técnicos con la bomba, tras locación de la sonda del duodeno al estómago, oclusión del tubo, dolor en las extremidades inferiores, incomodidad con la bomba, y problemas con el tratamiento.
- 2- Nilsson D et al. *Duodenal levodopa infusión in Parkinson's disease-long-term experience. Acta Neurol Scand 2001; 104: 343-48.* Se estudiaron 28 pacientes, de forma prospectiva, durante un periodo de tiempo de 4-7 años. Se evaluó eficacia y efectos adversos. Seis pacientes abandonaron el tratamiento. Los principales problemas fueron debidos a la técnica quirúrgica y el dispositivo de administración. La valoración mediante VS y PLM mostró mejores resultados para Duodopa ®.
- 3- NPP-002-02. *A retrospective study on patients treated with Duodopa/Duodopa N from January 1 1991 to June 30 2002.* Se revisaron las historias clínicas con el fin de evaluar la seguridad (signos y síntomas durante la infusión, pruebas de laboratorio, efectos adversos y muerte), así como la eficacia; fluctuaciones motoras, discinesia, requerimientos de dosis extras y tolerancia. Se incluyeron 65 pacientes, de los cuales 7 habían renunciado al tratamiento. En la tabla VI se indican la incidencia resumida de efectos adversos relacionados con el fármaco, más destacables. En la tabla VII los efectos adversos más frecuentes relacionados con el dispositivo de administración.

Tabla VI

Resultados de seguridad	
Variables de seguridad evaluada en el estudio más destacables asociadas al fármaco	% pacientes (nº pac =58) Durante la Gastrostomía (al año de tratamiento)
<i>Desórdenes Psiquiátricos:</i>	
<i>Ansiedad</i>	12,1 (6,9)
<i>Depresión</i>	19,0 (5,2)
<i>Alucinaciones</i>	20,7(3,4)
<i>Reducción del sueño nocturno</i>	20,7(13,8)
<i>Desórdenes del sistema nervioso central y periférico:</i>	
<i>Discinesia</i>	1,7(1,7)
<i>Distonía</i>	15,5(5,2)
<i>Desórdenes del sistema nervioso autónomo:</i>	
<i>Anorexia</i>	17,2(3,4)
<i>Diarrea</i>	5,2(0)
<i>Náusea-Vómitos</i>	12,1(6,9)
<i>Temblor ortostático</i>	15,5(5,2)
<i>Sudoración</i>	15,5(6,9)

Tabla VII

Resultados de seguridad	
Variable de seguridad evaluada en el estudio más destacables asociadas a el dispositivo de administración	% pacientes (nº pac =58) Durante todo el periodo del estudio
<i>Problemas con la bomba:</i>	24
<i>Técnicos</i>	22,4
<i>Presión elevada y alarma sonora</i>	27,6
<i>Problemas con el tubo intestinal:</i>	94
<i>Tras locación</i>	65,5
<i>Oclusión</i>	37,9
<i>Problemas en el estoma:</i>	32
<i>Dolor abdominal</i>	32,8
<i>Secreción</i>	39,7
<i>Infección</i>	32,8
<i>Problemas con el tubo de la Gastrostomía percutánea</i>	
<i>Intestinal</i>	58
<i>Cambio del tubo</i>	12,1
<i>Rotura en la conexión</i>	20,7
<i>Desconexión</i>	19,0

Al final del estudio, un total de 29 pacientes abandonaron el tratamiento: 7 pacientes en la etapa previa nasoduodenal, 6 por empeoramiento de la enfermedad, 4 por efectos del dispositivo de infusión, 4 por retirada del consentimiento y 8 por fallecimiento.

Los efectos adversos son similares a la administración oral de levodopa, sin que se hayan notificado otros diferentes. La principal diferencia en el perfil de seguridad son los efectos adversos relacionados con la cirugía y el dispositivo de administración; problemas con la bomba, oclusión del tubo intestinal, problemas con el estoma, dolor abdominal, infección y otros. Estos efectos fueron más frecuentes durante el primer año de la cirugía. Las muertes anteriormente comentadas, durante el periodo de tiempo del estudio **no** se asociaron al tratamiento con Duodopa®.

5.2. Precauciones de empleo en casos especiales

Iguals a la levodopa-carbidopa oral. Destacando que Duodopa® debe utilizarse con precaución en pacientes con cirugía en la parte superior del abdomen y en aquellos con capacidad reducida para manejar el sistema de administración.

Las interacciones farmacológicas y contraindicaciones son idénticas al principio activo de la forma farmacéutica oral.

5.3. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

La administración por bomba del fármaco requiere un adiestramiento adecuado del paciente así como de los cuidadores y familiares. Los principales problemas pueden deberse a sobre dosificaciones por una utilización inadecuada de la bomba o lavado incorrecto de la sonda.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Tabla VIII

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas				
	Fármaco			
	Duodopa®	A: Levodopa-Carbidopa oral	B: Levodopa-Carbidopa-Entacapona oral	C: Apomorfina sc + Domperidona oral
Posología diaria máxima	1 cartucho	2 g (levodopa)	2 g (levodopa) 2 g (entacapona)	3 – 30 ** mg 30mg
Coste dosis diaria	108 €*	3.48 €	14.62	17.44 €+ 1.01 €
Coste mes	3.240 €	104 €	439 €	554 €
Coste incremental (diferencial) *** respecto a la terapia de referencia	Terapia (A+C) = 3.240 € – 658 € = 2.582 € (mes), 30.984 € (año) Terapia (B+C) = 3.240 € – 993 € = 2.247 € (mes), 26.964 € (año)			
* Independientemente de la dosis, por estabilidad se consume un cartucho diario ** Consideramos 1 cartucho cada 2 días, por condiciones de estabilidad *** Incremento desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud. Las alternativas A, B y C son de consumo ambulatorio, y el Duodopa es de consumo hospitalario (Dispensación ambulatoria)				

6.2. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Según la solicitud, en nuestro hospital se tiene previsto utilizar en unos 5-7 pacientes anualmente. La tabla IX muestra el coste anual que puede representar.

Tabla IX

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas		
	Fármaco	
	Duodopa	Alternativas A, B, C
Coste anual para HUVH/ Coste incremental respecto a la/s terapia/s de referencia para HUVH	197.100 € 275.940 €	-

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Duodopa® constituye una nueva formulación galénica de levodopa-carbidopa en una solución acuosa de carboximetilcelulosa para la administración intestinal de esta combinación de fármacos utilizados clásicamente como antiparkinsonianos.

La administración oral de la levodopa-carbidopa (comprimidos de liberación normal y retardada) no frena el curso de la patología, produciéndose una disminución de la eficacia con el tiempo. Además esta forma de administración frecuentemente genera fluctuaciones motoras: hipercinesia (periodo *on*) e hipociensia (periodo *off*), asociadas al pico y al valle de concentración plasmática respectivamente, cuando se administra por vía oral. Los periodos *off* pueden tratarse con apomorfina subcutánea, aunque en muchos casos, el número de inyecciones necesarias pueden ser muy elevado a lo largo de un día, dependiendo del estado de gravedad del paciente. En este caso, la perfusión enteral con Duodopa®, puede generar concentraciones plasmáticas constantes, no dependientes del vaciado gástrico y de la disolución/disgregación del comprimido, (cinética plasmática aproximada de orden 0), por lo que podría reducir las fluctuaciones motoras y aumentar la duración de la eficacia del fármaco, sobre todo en pacientes en estados avanzados de la enfermedad de Parkinson que hayan recibido anteriormente un tratamiento oral con levodopa asociada a un inhibidor de la descarboxilasa durante varios años.

La evidencia disponible se basa, principalmente en dos estudios clínicos:

- 1- NPP-001-99. Se trata de un estudio abierto en 12 pacientes con parkinson avanzado, y con fluctuaciones motoras que no responden a la combinación por vía oral de diferentes fármacos. La randomización se realizó por grupos cruzados, de forma que se comparó la administración oral con la enteral. Se realizó un análisis farmacocinético y de eficacia mediante escalas de valoración de la enfermedad. Básicamente se mostró un menor coeficiente de variación intraindividual de las concentraciones plasmáticas para Duodopa® con resultados estadísticamente significativos a favor de la administración entérica en las escalas *UPDRS* y *VS*. La principal limitación fue número de pacientes y que la valoración del *VS* no fue ciega.
- 2- NPP-001-02, DIREQT. Realizado en 24 pacientes, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento activo y con grupos cruzados, con evaluación enmascarada del parkinsonismo y discinesia. Se valoró como variable principal el *VS*. Los resultados mostraron tanto un mayor porcentaje de tiempo en *funcional-on*, disminución del tiempo en *hipocinesia-off* y mejores resultados en las distintas escalas de calidad de vida utilizadas para Duodopa® (*UDPRS*, *PDQ-39*, autoevaluación). No hubo diferencias en el valor de *discinesia-on*. Seis pacientes abandonaron el estudio, la mayoría por problemas relacionados con el dispositivo de administración. La principal limitación fue el diseño del estudio abierto y el número reducido de pacientes, aunque, a diferencia del estudio anterior, la evaluación del parkinsonismo fue ciega.

No hay estudios comparativos con otras posibles alternativas como la apomorfina subcutánea, combinación oral de otros fármacos antiparkinsonianos y técnicas quirúrgicas (estimulación continua de los receptores dopaminérgicos).

En cuanto al perfil de seguridad, varios estudios (NPP-002-00, Nilsson D et al, NPP-002-02) han evidenciado principalmente que los efectos adversos del fármaco son iguales en las dos formas de administración, encontrándose las principales diferencias las asociadas a la cirugía necesaria para la implantación del catéter y al dispositivo de administración para la perfusión de Duodopa®. Hasta un 23% llega a suspender el tratamiento por rechazo o problemas con el dispositivo.

Con la información disponible, las ventajas farmacocinéticas que ofrece Duodopa®, puede mejorar las fluctuaciones motoras características de esta enfermedad, respecto a la administración oral de levodopa-carbidopa, aumentando la calidad de vida en algunos casos. Duodopa® puede incluirse en la GFT del Hospital exclusivamente para pacientes con Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves cuando las combinaciones de los fármacos habituales no presentan resultados clínicamente relevantes. Se debe considerar que los efectos adversos y el rechazo de los pacientes debido a todo el proceso (fase de prueba nasoduodenal, proceso quirúrgico, implantación, utilización y mantenimiento del catéter y bomba de perfusión) se producen con elevada frecuencia y pueden generar abandonos de tratamiento. Así, la inclusión de pacientes en este tratamiento debería ajustarse a un protocolo estricto y evaluación de los resultados en un período de tiempo establecido por la CFT.

Debe considerarse, que las características del medicamento: espacio físico, estabilidad reducida (los cartuchos deben almacenarse entre 2°C y 8°C (en frigorífico) y protegidos de la luz con un período de validez de 15 semanas), eliminación de los cartuchos vacíos (debe realizarlo el SF), exigen una coordinación exhaustiva de toda logística, entre el servicio solicitante, el SF y el laboratorio farmacéutico.

7.2 Indicaciones y servicios aprobados.

Pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado con fluctuaciones motoras graves e hipercinesias /hipocinesias cuando las combinaciones de los fármacos habituales no presentan resultados clínicamente relevantes (ver Indicación EMEA y AEMyPS).

Servicio de Neurología. Área general

8.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Duodopa. Ficha técnica del producto. Febrero 2005
- 2- Sinemet. Ficha técnica del producto. AEMyPS. Febrero 2004. Consultado en: <http://www.agemed.es/> (Junio 2006)
- 3- Apo-go. Ficha técnica del producto. AEMyPS. Febrero 2004. Consultado en: <http://www.agemed.es/> (Junio 2006)
- 4- Duodopa® levodopa 20 mg/mL, carbidopa 5 mg/mL Enteral Gel. Clinical Assessment. Mutual Recognition Procedure. SE/H/415/01.
- 5- Levodopa-Carbidopa-Entacapon. Informe del CEVIME. Agosto de 2005. Consultado en: <http://www.osanet.euskadi.net> (Junio 2006)
- 6- Bredberg E, Nilsson D, Johansson K et al. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45(2):117-22.
- 7- Nilsson D, Hansson LE, Johansson K. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1998; 7(3):175-83.
- 8- Nilsson D et al. *Duodenal levodopa infusión in Parkinson's disease-long-term experience. Acta Neurol Scand 2001; 104: 343-48*
- 9- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003; 26(3):156-63.
- 10- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64(2):216-23.