

INFORME SOBRE LA SEGURIDAD, EFECTIVIDAD E IMPACTO ECONÓMICO DE DUODOPA®

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición del Servicio de Atención Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

Fecha de informe: 27 de febrero de 2008

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Resumen:

Tecnología evaluada: Duodopa®: gel de administración intestinal compuesto por 20 mg/ml levodopa + 5 mg/ml carbidopa.

Indicación: Enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiperkinesia o discinesia sin respuesta terapéutica a las combinaciones de medicamentos disponibles para la enfermedad de Parkinson.

Efectividad clínica y seguridad: Duodopa® es una tecnología prometedora pero, hasta la actualidad, su efectividad no está suficientemente avalada por evidencia científica: los estudios publicados son escasos (2 ensayos financiados por la industria) y con limitaciones metodológicas (pequeño tamaño muestral, falta de enmascaramiento, evaluación a corto plazo), no se dispone de análisis por subgrupos. A las reacciones adversas típicas de la levodopa hay que añadir complicaciones relacionadas con la intervención para la colocación del dispositivo de administración y complicaciones relacionadas con el propio dispositivo (desplazamientos).

Impacto económico: El coste anual por paciente para Duodopa® es de aproximadamente 43.000 €, sensiblemente superior al coste de otros tratamientos alternativos como la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea o la estimulación cerebral profunda. El coste total de tratar 10-15 pacientes al año con Duodopa® sería 434.318-651.478 € (tratamiento completo durante 12 meses, un cartucho/día), sin contar el coste de la intervención quirúrgica, la estancia hospitalaria, pruebas, visitas de seguimiento y desplazamientos.

Recomendación: Se recomienda restringir la financiación del tratamiento con Duodopa®. Su utilización debería quedar limitada al marco de la investigación.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo, crónico y progresivo y que afecta principalmente al movimiento, para el que no se dispone de tratamiento curativo definitivo. Su etiopatogenia está relacionada con el deterioro progresivo de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro. Los principales síntomas clínicos son acinesia, rigidez y temblor. En estados avanzados la enfermedad puede ser incapacitante y afecta a la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores.

Existen diversos estudios realizados en España que informan de una prevalencia 171/100.000 habitantes en España y de 142,32/100.000 en Canarias (Limón-Mendizábal et al 1985, Montané et al 2002, Abasolo-Osinaga et al 2006, Abasolo-Osinaga et al 2006) y de 1,5% en personas de más de 65 años (Benito-León et al 2003 y Bergareche et al 2004).

El tratamiento de esta entidad es de tipo sintomático, orientado a la reducción de la rigidez, acinesia y temblor. Estos tratamientos incluyen la estimulación de las neuronas dopaminérgicas mediante el suplemento con levodopa o agonistas de la dopamina como bromocriptina, ropinirola, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexola. De todas ellas la más comúnmente utilizada es la levodopa (L-dopa), la cual es transformada por la enzima dopa-decarboxilasa en dopamina. Sin embargo, con el tiempo el tratamiento con levodopa pierde su eficacia, requiriendo de mayores dosis para mantener el efecto terapéutico, lo que genera mayores efectos secundarios y complicaciones.

Algunas alternativas cuando el paciente no responde al tratamiento oral en fases avanzadas de la enfermedad son la estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico (cirugía), la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea (bomba de infusión) y Duodopa®, según recomendaciones de la European Federation of Neurological Societies (Horstink et al 2006). Para el control de las fluctuaciones motoras se recomienda la estimulación cerebral profunda (nivel B), la bomba de apomorfina en infusión continua subcutánea (nivel C) o Duodopa® (nivel B). Para el control de la discinesia se recomienda la estimulación cerebral profunda (nivel B) y la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea (nivel C).¹

No hemos conseguido identificar estudios que informen sobre la incidencia y/o prevalencia de pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado y con ausencia de respuesta farmacológica. Expertos consultados estiman que alrededor de 10 a 15 pacientes podrían ser candidatos al tratamiento con Duodopa® en Canarias cada año.

En Canarias la apomorfina en infusión continua se ofrece a los pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado en el Hospital Insular de Gran Canaria. El tratamiento con hidrocloreuro de apomorfina está indicado cuando las fluctuaciones motoras refractarias de la enfermedad de Parkinson (episodios de inactividad) no son suficientemente controladas con la levodopa u otros dopaminérgicos. Apomorfina está contraindicada en insuficiencia hepática, embarazo o lactancia. No está indicada si la respuesta “de activación” con levodopa se falsea por una discinesia intensa, hipotonía o efectos psiquiátricos.

¹ Fuerza de las recomendaciones: Nivel A: intervención efectiva; Nivel B: intervención probablemente efectiva; Nivel C: intervención posiblemente efectiva. Estas recomendaciones se establecen de acuerdo al número y calidad de los estudios (Horstink et al 2006).

La estimulación cerebral profunda está indicada cuando se dan al menos dos síntomas mayores de parkinsonismo, el temblor es invalidante y/o refractario a la medicación, cuando no exista otro diagnóstico que pueda explicar la falta de respuesta al tratamiento farmacológico, presencia de función motora residual suficiente en miembros superiores, buena respuesta inicial a la levodopa, complicaciones motoras que no puedan ser manejadas con medicación. Este procedimiento quirúrgico está contraindicado en pacientes con déficit cognitivo grave, demencia, atrofia cerebral o depresión, psicosis, abuso de alcohol o drogas, edad superior a 85 años, pacientes en estadio V de Hoehn y Yahr, ACV, tumores o malformación vascular, entre otras comorbilidades. En Canarias esta tecnología es ofrecida por el Hospital Dr. Negrín de Gran Canaria a los pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado.

Duodopa® se compone de levodopa y carbidopa y se presenta en gel para su administración directa y continua al duodeno mediante una bomba de infusión. Esta forma de administración tiene la ventaja de evitar las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de levodopa ya que ésta se absorbe en el intestino delgado proximal. Está contraindicada en algunos tipos de pacientes (véase cuadros 1 y 2) y no está exenta de efectos adversos. Duodopa® es el tratamiento para la enfermedad de Parkinson avanzado de más reciente aparición en España (2005) y son solamente 4-5 hospitales en el territorio español los que ofrecen este tratamiento a sus pacientes en Cataluña, Madrid, Andalucía y Galicia. Esta tecnología forma parte de la cartera de servicios comunes de prestaciones al tratarse de un implante quirúrgico terapéutico dentro del grupo OT 1 “Bombas de infusión implantables para el tratamiento de la espasticidad de diferentes etiologías...” (Real Decreto 1030/2006). En Canarias Duodopa® está empezando a ser ofrecida por el Hospital Insular de Gran Canaria.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nombre comercial: Duodopa®

Laboratorio: Solvay Pharma SA

Fecha de aprobación en España: Febrero de 2005

Dispensación: Uso hospitalario, con receta médica

Composición: 20 mg levodopa/ml + 5 mg carbidopa monohidrato/ml

Presentación: Gel intestinal; 7 cartuchos de 100 ml

Administración: Administración intestinal continua con una bomba portátil (CADD Legacy®) directamente en el duodeno o yeyuno superior a través de una gastrostomía endoscópica percutánea mediante una sonda transabdominal externa y una sonda intestinal interna. El laboratorio fabricante recomienda utilizar una sonda nasoduodenal transitoria para comprobar la respuesta del paciente y realizar ajustes de dosis antes de iniciar el tratamiento con una sonda permanente.

Indicación: Enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hipercinesia o discinesia, cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para la enfermedad de Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

Dosis: La dosis total diaria de Duodopa® se compone de tres tipos de dosis ajustadas individualmente: dosis matinal (5-10 ml correspondientes a 100-200 mg de levodopa, no debe exceder los 300 mg), dosis de mantenimiento (20-200 mg levodopa/hora) y dosis adicionales

si el paciente se encuentra hipocinético durante el día (10-40 mg levodopa). El tratamiento debe ser administrado durante el día (16 horas) aunque también puede ser administrado durante la noche si está médicamente justificado.

Cuadro 1. Criterios de indicación de Duodopa® según el Grupo Español de Trastornos del Movimiento

Enfermedad de Parkinson en estado avanzado con clara respuesta a la levodopa o apomorfina subcutánea.
Fluctuaciones motoras (fenómenos ON-OFF) incapacitantes, pero con algunos periodos ON de calidad.
Deterioro rápido de fin de dosis (wearing-off).
Discinesias
Fracaso de tratamiento con distintas combinaciones de medicamentos orales.
Enfermedad de Parkinson sin demencia
Alternativa al tratamiento quirúrgico cuando el paciente no desea ser intervenido o bien cuando fracasa la cirugía (estimulación cerebral profunda).

* La depresión no es motivo de contraindicación. En principio no hay límite de edad salvo que existan otras enfermedades concomitantes que afecten a la calidad de vida.

Cuadro 2. Criterios de exclusión de pacientes para el tratamiento con Duodopa® según el Grupo Español de Trastornos del Movimiento

Hipersensibilidad a la levodopa
Glaucoma de ángulo estrecho
Insuficiencia hepática y renal grave
Insuficiencia o arritmia cardíaca grave
Accidente cerebrovascular grave
Antecedentes de cirugía en la parte superior del abdomen que impida realización de gastrostomía.
Demencia, trastornos psiquiátricos graves
Incapacidad o capacidad reducida del paciente para manejar el sistema (bomba, conexiones de sonda), y ausencia, en este último caso, de un cuidador que pueda ayudarle.

OBJETIVOS

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad clínica y la seguridad de Duodopa® para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estados avanzados;
2. Evaluar el impacto económico que supondría su introducción en la cartera de servicios del Servicio Canario de la Salud;
3. Informar sobre la utilidad y conveniencia de desarrollar una unidad de referencia para la instalación y seguimiento clínico de Duodopa® en Canarias, en pacientes afectos de enfermedad de Parkinson en estado avanzado.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática rápida de la literatura y estimación del coste del tratamiento en la Comunidad Autónoma de Canarias.

Revisión sistemática (efectividad clínica y seguridad):

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (The Cochran Library), CINAHL, Pascal Biomed, Science Citation Index, Current Contents, ISI Proceedings, PREMEDLINE, Clinicaltrial.gov. La estrategia de búsqueda se limitó a los artículos publicados de 2005 a 2008 y consistió en la combinación de los términos levodopa/duodopa, duodeno/intestino y gel/infusión. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio y los criterios de calidad del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes anteriores a 2005, así como otros documentos localizados manualmente y que se consideraron relevantes para documentar el informe. Se realizó una revisión narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de selección: pacientes con enfermedad de Parkinson en el estado en el que es indicado la Duodopa® (véase más arriba) y a los que se les administra Duodopa®, en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica (cambio en los síntomas de la enfermedad) y/o seguridad del tratamiento (efectos adversos).

Impacto económico:

Estimación bruta del coste del tratamiento con Duodopa® por paciente y año, y comparación con el coste de la estimulación cerebral profunda y de la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea. Se consideraron únicamente los costes directos sanitarios. La cantidad de recursos consumidos (dosis) de los tratamientos farmacológicos se ha estimado a partir de las fichas técnicas de los laboratorios. Los datos de costes unitarios (PVP) se han obtenido de la Base de Datos del Medicamento de Portalfarma.com (portal del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos) y de la literatura. Los costes se expresan en euros de 2007.

Para estimar el coste anual de la intervención de esta nueva prestación para el SCS, los costes directos del tratamiento farmacológico se han aplicado sobre los 10-15

pacientes que, según la experiencia de nuestros profesionales, podrían obtener beneficios del tratamiento con Duodopa®.

RESULTADOS

Efectividad clínica:

La estrategia de búsqueda dio como resultado 72 referencias bibliográficas publicadas de 2005 a febrero de 2008: de 33 de ellas no se disponía de resumen (en la mayor parte de los casos por tratarse de comunicaciones a congresos), 4 no fueron seleccionadas por tratarse de estudios publicados en algún idioma distinto del español e inglés, 7 por tratarse de revisiones narrativas y otros 3 por ser series de casos de pequeño tamaño muestral; el resto de referencias, salvo uno, fueron excluidas por diversos motivos. Un artículo de efectividad clínica anterior a 2005 fue localizado gracias a la búsqueda manual. La tabla 1 incluye un resumen de los 2 estudios incluidos finalmente. Se contactó personalmente con el autor de estos 2 estudios para comprobar que se trataran de dos estudios con muestras independientes (al parecer sólo una paciente ha sido incluida en los dos estudios).

Tabla 1: Características de los ensayos clínicos incluidos

	Nyholm et al 2003	Nyholm et al 2005
Diseño	Ensayo clínico abierto cruzado, aleatorizado (6 semanas)	Ensayo clínico controlado cruzado, aleatorizado, multicéntrico (6 semanas)
Pacientes	12 (10 hombres y 2 mujeres) 61,2 ± 11 años de edad media	24 (18 hombres y 6 mujeres) 68 años de edad media
Intervención	Grupo 1: 1º) carbidopa/levodopa oral, 2º) Duodopa® nasoduodenal Grupo 2: Igual que grupo 1 pero en orden inverso	Grupo 1: 1º) Medicación convencional, 2º) Duodopa® nasoduodenal Grupo 2: Igual que grupo 1 pero en orden inverso
Medidas de resultados	- Concentración de levodopa en plasma - Tiempo de movimiento (test optoelectrónico de análisis del movimiento) - Ítems 25, 27 y 29 de la escala UPDRS	- Ítems 23, 25, 27, 29 y 31 de la escala UPDRS - Treatment Response Scale - Autoevaluación de la función motora - Calidad de vida - Seguridad

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale.

Nyholm et al (Suecia) publicaron en 2003 y 2005 dos ensayos clínicos aleatorizados cruzados, es decir, ensayos en los que el propio paciente actúa como su propio control recibiendo cada uno de los tratamientos consecutivamente. Los dos estudios

fueron de corta duración: una semana para ajustar las dosis y luego 3 semanas recibiendo cada uno de los tratamientos. El tamaño muestral de ambos estudios fue reducido (12 y 24 respectivamente) aunque los autores argumentaron en el segundo de los artículos (2005) que estimaron y reclutaron un tamaño muestral suficiente para hallar diferencias significativas. Los pacientes incluidos padecían enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras que no respondían a la terapia oral. Sólo el estudio de Nyholm et al 2005 explicitó los criterios de exclusión: pacientes que tuvieran patologías concomitantes como parkinson atípico, demencia, otras enfermedades psiquiátricas graves o resultados de laboratorio anormales. En ambos estudios se comparó Duodopa® administrada mediante una sonda nasoduodenal con carbidopa/levodopa en comprimidos de liberación sostenida en el estudio publicado en 2003 y con medicación convencional en el estudio publicado en 2005 (levodopa y otras medicaciones, incluida apomorfina subcutánea en algunos casos). En ambos estudios las dosis fueron ajustadas individualmente incluso durante el desarrollo del estudio (medicación de rescate) por lo que en ningún momento los médicos que atendían a los pacientes estaban cegados al tratamiento recibido por cada uno de ellos. Las medidas utilizadas para evaluar el efecto del tratamiento fueron adecuadas desde el punto de vista clínico: escala de síntomas del Parkinson y valoración de la calidad. Ambos estudios fueron financiados por NeoPharma, laboratorio que por entonces producía Duodopa®.

Los resultados de los estudios de Nyholm et al 2003 y Nyholm et al 2005 se resumen en la tabla 2. Nyholm et al 2003 encontraron diferencias significativas en la variabilidad de la concentración de levodopa en plasma a favor de Duodopa® (menor variabilidad). Por el contrario no encontraron diferencias significativas en el tiempo de movimiento ni en la mayoría de las puntuaciones del UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) evaluadas. Los autores informaron de un menor número de complicaciones, estimadas a partir de la parte IV del UPDRS, con Duodopa® en comparación con levodopa oral ($p < 0,01$).

Nyholm et al 2005 analizaron por intención de tratar el tiempo por estado motor según la Treatment Response Scale. La función motora fue valorada por evaluadores cegados a partir de la grabación en video de los pacientes realizando diversas actividades y movimientos. Durante el tratamiento con Duodopa® los pacientes tuvieron un mayor tiempo en estado funcional “on” en comparación con el tratamiento convencional ($p < 0,01$). Del mismo modo, durante el tratamiento con Duodopa® los pacientes estuvieron menos tiempo en estado “off” en comparación con el tiempo que estuvieron en este estado cuando fueron tratados con la medicación convencional ($p < 0,01$).

Estos autores (Nyholm et al 2005) analizaron otras medidas tomando sólo una muestra controlada de 18 pacientes (análisis por protocolo). Encontraron mejores puntuaciones del cuestionario UPDRS al final del tratamiento con Duodopa® en comparación con las puntuaciones al final del tratamiento convencional ($p = 0,02$). La calidad de vida también fue mejor valorada tras el tratamiento con Duodopa® que tras el tratamiento con medicación convencional, tanto cuando se midió con el cuestionario específico PDQ-39 ($p < 0,01$) como cuando se midió con el cuestionario genérico 15D (aumentó de 0,72 a 0,78 tras Duodopa®, $p < 0,01$).

Tabla 2. Resultados de los ensayos clínicos incluidos

Nyholm et al 2003				
Medida de resultado		Duodopa® N=12	Levodopa oral N=12	p-value
Concentración de levodopa en plasma	Coeficiente de variación intraindividual	14%	34%	<0,01
	Varianza (mcg/ml)	0,2	0,9	<0,01
Nyholm et al 2005				
Medida de resultado		Duodopa® N=21	Medicación convencional N=20	p-value
Treatment Response Scale (% tiempo, media ± DE)	De -1 a +1 (funcional "on")	90,7 ± 19,2	74,5 ± 24,6	<0,01
	De -3 a -2 ("off")	1,8 ± 5,0	19,2 ± 17,9	<0,01
	De +2 a +3 ("on" con discinesias)	7,5 ± 17,3	6,3 ± 14,6	1
Medida de resultado		Duodopa® N=18	Medicación convencional N=18	p-value
UPDRS ¹ al final de cada tratamiento (mediana / media)		35 / 36,8	53 / 50,9	0,02
PDQ ² summary index (mediana)		25	35	<0,01

¹UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale. Varía de 0 a 199, de ninguna incapacidad a total incapacidad.

²PDQ: Parkinson's Disease Questionnaire. A mayor puntuación menor calidad de vida.

Además de la falta de cegamiento y del pequeño tamaño muestral, habría que añadir a las limitaciones del estudio las siguientes: 1) la existencia de medicación de rescate puede ser de tal magnitud que no permita asegurar que el resultado se deba al tratamiento evaluado; 2) no se informaron de resultados a largo plazo (Nyholm et al 2005 señala que informarán de ellos en otra publicación); 3) la intervención evaluada era Duodopa® por vía nasoduodenal y por lo tanto no se valoraron en el estudio las complicaciones derivadas de la gastrostomía endoscópica percutánea y de las sondas transabdominal e intestinal; 4) en el estudio de Nyholm et al 2005 la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento con Duodopa® fue considerable (6 pacientes de 24) y no se realizó análisis por intención de tratar para todas las medidas; 5) hubiera sido deseable que se contara con un grupo control o placebo; 6) el reducido tamaño muestral impide efectuar análisis de la efectividad por subgrupos para identificar a los grupos que pueden obtener máximo o nulo beneficio.

No se han localizado estudios que comparen Duodopa® con la apomorfina en infusión continua o con la estimulación cerebral profunda.

Seguridad:

Con el objeto de informar sobre la seguridad de Duodopa® se tomó en consideración, además de los estudios publicados por Nyholm et al, un tercer estudio retrospectivo localizado a través de la búsqueda manual (Nilsson et al 2001).

Nyholm et al 2003 informaron de sendos casos de traslocación del tubo del duodeno al estómago y de desconexión del cartucho de la bomba. Nyholm et al 2005 no encontraron diferencias entre el tratamiento con medicación convencional y el tratamiento con Duodopa® en cuanto a efectos adversos: 16 pacientes tuvieron efectos adversos durante el tratamiento convencional (80%) y 17 pacientes tuvieron efectos adversos durante el tratamiento con Duodopa® (81%). En casi todos los casos se trató de eventos leves (discinesias e hipercinesias, depresión, somnolencia, ansiedad, agitación, etc.). Sólo hubo tres casos de eventos adversos graves: un caso de insomnio y confusión, y dos casos de depresión y síncope probablemente no relacionados con la medicación.

Nilsson et al 2001 (Suecia) analizaron retrospectivamente los datos de 28 pacientes en tratamiento con Duodopa® durante 4 a 7 años. Estos autores informaron de 6 casos de infecciones transitorias durante el postoperatorio y de 35 gastroscopias realizadas con el objetivo de cambiar o ajustar el catéter debido a dificultades en la colocación inicial o a traslocación del tubo del duodeno al estómago.

Varias complicaciones y efectos adversos, como alucinaciones (11-50%), neuropatía periférica (11%) o sustitución de partes del dispositivo debido a obstrucciones (33%), han quedado documentados también en estudios de series de casos, de menor tamaño muestral (9 y 6 pacientes), publicados en los últimos años (Antonini et al 2007, Stocchi et al 2005).

Estudios en marcha

De acuerdo con la base de datos clinicaltrials.gov (consultada el 14 de febrero de 2008), existen en la actualidad 5 estudios experimentales en marcha: 4 de ellos son estudios abiertos sin aleatorización; un solo estudio consiste en un ensayo clínico controlado (fase III) con asignación aleatoria de pacientes a dos grupos (Duodopa® + cápsulas placebo vs Duodopa® + levodopa/carbidopa oral).

Impacto económico:

La tabla 3 recoge los datos estimados de costes de los tratamientos recomendados para estados avanzados de la enfermedad de Parkinson. Los tratamientos considerados son la estimulación cerebral profunda, la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea y Duodopa®.

El coste de la estimulación cerebral profunda ha sido obtenido de un estudio prospectivo llevado a cabo en el ámbito español y publicado recientemente (Valldeoriola et al 2007). Sólo incluye el coste del dispositivo y de la intervención quirúrgica. El coste de la apomorfina subcutánea en infusión continua ha sido facilitado por el Dr. Arbelo del Hospital Insular de Gran Canaria (incluye el coste de la bomba). Este medicamento no se encuentra autorizado en España por lo que se debe obtener a través de la importación en los servicios de Sanidad Exterior. Tanto

para la estimulación cerebral profunda como para la apomorfina subcutánea habría que añadir los costes de medicamentos antiparkinsonianos.

El coste de Duodopa® ha sido estimado a partir de precios oficiales y dosis descritas en la ficha técnica del laboratorio. Incluye el coste de los cartuchos y el de la bomba de infusión (facilitada por el laboratorio a precio cero). Se estima que el coste anual por paciente del tratamiento con Duodopa® variaría entre 43.000 € (un cartucho/día) y 86.000 € aproximadamente (dos cartuchos/día), dependiendo de las dosis diarias². A este coste habría que añadir el coste de la gastrostomía endoscópica percutánea (en proceso de estimación), el coste del equipo multidisciplinar necesario durante los primeros días de tratamiento, el coste de la estancia en el hospital en esos primeros días (la estancia promedio es de 7 días, lo que supondría 2.568,51 €), el coste de las visitas de seguimiento con el neurólogo durante el año (4 visitas supondría 214,44 € al año)³ y el coste del desplazamiento del paciente y un familiar al centro.

El coste total de tratar 10-15 pacientes al año con Duodopa® sería 434.318-651.478 € (tratamiento completo durante 12 meses, un cartucho/día), sin contar el coste de la intervención quirúrgica, la estancia hospitalaria, pruebas, visitas de seguimiento y desplazamientos.

La interpretación de los resultados debe hacerse teniendo en cuenta que sólo han sido considerados los costes directamente relacionados con cada tratamiento y que, por tanto, se han excluido costes relevantes. Según las estimaciones realizadas el coste anual por paciente tratado con Duodopa® es superior al coste anual de cualquiera de las otras dos alternativas en comparación.

Este resultado es orientativo de la carga económica que supondría la financiación del tratamiento con Duodopa® en Canarias, y no refleja el valor social del tratamiento ya que éste sólo podría evaluarse en comparación con los resultados de salud del tratamiento (la relación coste-efectividad). A este respecto, las evaluaciones económicas existentes, aún no publicadas, indican que la coste-efectividad del tratamiento con Duodopa® como alternativa a los cuidados usuales no ha sido aún demostrada (Kristensen et al 2005, Scottish Medicines Consortium 2006), o dicho de otro modo, el coste del tratamiento es muy superior a los beneficios que el paciente obtiene en comparación con los costes y beneficios del tratamiento habitual.

² Las dosis diarias y la necesidad de dosis extras depende del paciente y puede ser variable de modo que pueden ser necesarios uno o dos cartuchos al día. El cartucho no agotado debe ser desechado, no debe ser conservado para su utilización en días posteriores.

³ Costes del primer semestre de 2007 facilitados por la Dirección General de Recursos Económicos del Servicio Canario de la Salud.

Tabla 3. Estimación del coste por paciente de los tratamientos para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado

	Estimulación cerebral profunda ¹	Apomorfina por vía subcutánea en infusión continua ²	Levodopa + carbidopa, gel intestinal (Duodopa®) ³
Descripción y coste	Neurocirugía, implantación de neuroestimulador; Coste = 18.456 €	1 mg/hora incrementándose según respuesta hasta 1-4 mg/hora, durante 16 horas/día; Coste = 9.000 €	7 cartuchos de 100 ml (20/5 mg/ml); PVP = 832,94 €
Dosis diaria	-	16-64 mg/día	1 ó 2 cartuchos: 2000 mg ó 4000 mg de levodopa
Coste diario (€)	-	-	118,99-237,98
Coste anual (€)	4.614	9.000	43.431,87-86.863,74

¹Coste tomado de la literatura (Valdeoriola et al 2007) del sistema Activa® de Medtronic. Incluye los costes del dispositivo y del procedimiento; se excluyen otros costes directos sanitarios como visitas y medicación. El dispositivo tiene una vida útil de 4 a 5 años. El coste anual se ha estimado teniendo en cuenta una vida útil de 4 años y una tasa de descuento del 0%.

²Estimación del coste anual facilitado por el Dr. Arbelo (Hospital Insular de Gran Canaria).

³Costes diarios y anuales para uno o dos cartuchos/día. Fuente de información: Portalharma.com y ficha técnica del laboratorio. Incluye el coste del medicamento y el de la bomba de infusión, no se incluyen los costes de intervención quirúrgica, estancia, pruebas, visitas de seguimiento, desplazamientos.

CONCLUSIONES

1. No se dispone de datos sobre la frecuencia esperada de pacientes elegibles para el tratamiento con Duodopa®. Por esto hemos debido recabar la información de expertos en Canarias. Éstos estiman que 10 a 15 pacientes al año podrían ser candidatos al tratamiento con Duodopa® en Canarias.
2. Duodopa® es aún una tecnología emergente pero muy prometedora, ofrecida únicamente por un reducido grupo de hospitales en España y Europa. La efectividad de Duodopa® no está suficientemente avalada por el conocimiento científico: los estudios publicados son escasos, de pequeña muestra y no ofrecen información a medio-largo plazo (dos ensayos clínicos) y presentan ciertas limitaciones; además no se dispone de estudios comparativos entre Duodopa® y las otras alternativas de tratamiento en Parkinson avanzado como son la estimulación cerebral profunda o la apomorfina subcutánea en infusión continua.
3. El tratamiento con Duodopa® tiene asociadas las reacciones adversas propias de la levodopa y una tasa no despreciable (10%) de complicaciones relacionadas con la intervención quirúrgica y el dispositivo de administración (tubos y bomba).
4. No ha sido demostrada la coste-efectividad del tratamiento con Duodopa®. El coste del tratamiento es muy superior a los beneficios que el paciente obtiene en comparación con los costes y beneficios del tratamiento habitual. La estimación del coste anual por paciente del tratamiento con Duodopa® es

muy superior al coste estimado de cualquiera de los otros tratamientos alternativos para estados avanzados de la enfermedad de Parkinson.

5. Actualmente, este tratamiento no es ofrecido en condiciones de igualdad de acceso a los pacientes de todas las islas al tratarse de un tratamiento de dispensación hospitalaria muy costoso y para el que no está definido un centro de referencia.

RECOMENDACIONES

- A partir del estado actual del conocimiento científico y con las limitaciones que ofrecen las pruebas sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad y los altos costes de esta tecnología emergente, aunque muy prometedora, Duodopa® no debería financiarse fuera del ámbito de un proyecto de intervención multicéntrico, o en su defecto, bajo la modalidad de “uso tutelado” durante un periodo de tiempo suficiente para disponer del conocimiento que permita afrontar la toma de decisiones sobre la creación de una unidad de referencia con carácter definitivo en la Comunidad Autónoma de Canarias.
- Los criterios de indicación del tratamiento con Duodopa® deberían estar mejor definidos y basados en pruebas científicas. Su aplicación debería ser muy estricta de acuerdo al protocolo establecido por el Grupo Español de Trastornos del Movimiento para la indicación de tratamientos en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Siempre en el marco restrictivo de un proyecto de investigación/uso tutelado, se recomienda que Duodopa® sea indicada sólo cuando se haya descartado la posibilidad de tratamiento con apomorfina por vía subcutánea en infusión continua y la estimulación cerebral profunda.
- Los pacientes deberían ser monitorizados a medio y largo plazo con el fin de evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de esta tecnología. Para ello, se recomienda establecer un registro de casos de pacientes con la enfermedad de Parkinson en estado avanzado que reciben tratamiento con Duodopa® que recoja información clínica relevante, de calidad de vida relacionada con la salud y de utilización de recursos.

REFERENCIAS

- Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Fernández-Díaz E, Barcenilla-Laguna A, Bañares-Onraita T. [The prevalence and pharmacological cost of Parkinson's disease in Spain] Rev Neurol. 2006 Dec 1-15;43(11):641-5.
- Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. Movement Disorders 22[8], 1145-1149. 15-6-2007.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. Mov Disord. 2003 Mar;18(3):267-74.

- Bergareche A, De La Puente E, López de Munain A, Sarasqueta C, de Arce A, Poza JJ, Martí-Massó JF. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol.* 2004 Mar;251(3):340-5.
- del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, Gabriel R, García de Yébenes MJ, García FJ, López-Pousa S, Manubens JM, Mateos R, Matías-Guiu J, Olivé JM, Reñé R, Rodríguez F, Saz P. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology.* 2005;24(4):179-88. Epub 2005 Apr 12.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007 Jan 30;68(5):384-6. Epub 2006 Nov 2.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006 Nov;13(11):1186-202.
- Kristiansen IS, Bingefors C, Nyholm D, Isacson D. The cost-effectiveness of continuous duodenal delivery of levodopa (Duodopa (R)) in patients with severe Parkinson's disease. *Movement Disorders* 20, S80. 2005.
- Limón-Mendizábal C, García A, Ortega A. Utilización de levodopa en España en el período 1982-1984. *Inf Ter Segur Soc* 1985; 9: 202-10.
- London New Drugs Group. Duodopa. APC/DTC Briefing Document. August 2006
- Montané E, Vallano Ferraz A, Castel JM. [The evolution of use of anti-Parkinson drugs in Spain] *Rev Neurol.* 2002 Apr 1-15;34(7):612-7.
- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand.* 2001 Dec;104(6):343-8.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003 May-Jun;26(3):156-63.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005 Jan 25;64(2):216-23.

- Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización (BOE núm. 222, de 16 de septiembre de 2006).
- Scottish Medicines Consortium. Co-careldopa intestinal gel, 20mg/5mg levodopa/carbidopa per ml for continuous intestinal infusion, (Duodopa®). No. 316/06.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Varios instrumentos para la valoración de la calidad de los estudios disponibles en <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (25-2-2008)
- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. Archives of Neurology 62[6], 905-910. 2005.
- Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumià J, Martí MJ, Martínez-Martín P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2007 Nov 15;22(15):2183-91.
- von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Aug;15(4):473-90.

Páginas web consultadas:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: www.agemed.es
- Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: www.portalfarma.com
- Federación Española de Parkinson: www.fedesparkinson.org
- Medtronic Ibérica SA: www.medtronic.es
- Solvay Pharma SA: www.solvaypharma.es