

## **INFORME SOBRE LA SEGURIDAD, EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO DE DUODOPA® (actualización)**

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.

En este informe se valora la eficacia, la seguridad y el coste de Duodopa® y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento y con el laboratorio implicado que ha aportado documentación y ha presentado alegaciones a versiones previas del informe definitivo. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores y están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas tomando en consideración todas las opiniones aportadas por los revisores externos y por el laboratorio.

Fecha de solicitud del informe: 2 de enero de 2013

Fecha de primera versión del informe: 23 de mayo de 2013

Fecha de segunda versión del informe: 4 de septiembre de 2013

Fecha de informe definitivo: 25 de septiembre de 2013

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

Autores del informe: Lidia García Pérez, Leticia Rodríguez Rodríguez, Pedro Serrano Aguilar

Colaboradores: Leticia Cuéllar (documentalista)

Resumen:

**Tecnología evaluada:** Duodopa®: gel de administración intestinal compuesto por 20 mg/ml levodopa + 5 mg/ml carbidopa. Duodopa® está clasificado como medicamento huérfano.

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

**Evidencia clínica y seguridad:**

- La eficacia de Duodopa® está avalada por 2 ensayos de pequeño tamaño muestral (debido a su categorización de medicamento huérfano) y corto plazo de seguimiento en el que se comparaba Duodopa® con tratamiento convencional. Recientemente se ha completado un ensayo clínico aleatorizado de 71 pacientes con un seguimiento de 12 semanas. Los resultados de este ensayo aún no han sido publicados pero sí han sido presentados en congresos. Los resultados indican que Duodopa® mejora significativamente el número de horas en periodo “off” y en periodo “on” sin discinesias en comparación con tratamiento oral. La valoración crítica de este ensayo no ha podido realizarse al no disponerse de toda la información necesaria.
- Existen pocos estudios que comparan Duodopa® con las otras alternativas de tratamiento en Parkinson avanzado como son la estimulación cerebral profunda o la apomorfina en infusión continua. Además, estos estudios son de pequeño tamaño muestral y/o evalúan resultados en el corto plazo por lo que sus resultados no son concluyentes.
- El tratamiento con Duodopa® tiene asociadas las reacciones adversas propias de la levodopa y la mayor parte de las complicaciones están relacionadas con la gastrostomía endoscópica percutánea y el sistema de infusión (sondas y bomba de infusión). La mayoría son leves/moderadas y transitorias.

**Impacto presupuestario:**

- El coste anual estimado por paciente del tratamiento con Duodopa® es de 37.843 €, suponiendo un cartucho/día (práctica clínica habitual). El impacto presupuestario suponiendo 10 pacientes en un año se estima en 378.432 €. En esta estimación no se incluyen otros costes directos sanitarios.
- Un estudio de costes realizado en España comparó Duodopa® con los otros 2 tratamientos alternativos para estados avanzados de la enfermedad de Parkinson. Según este estudio, la estimación del coste anual por paciente

del tratamiento con Duodopa® (46.797 €) es superior al coste estimado de la ECP (17.603 €) y de la apomorfina (28.279 €).

- El coste-efectividad del tratamiento con Duodopa® no ha sido estudiado en nuestro país. Existen estudios de coste-efectividad de Duodopa® frente a tratamiento oral en Suecia y Reino Unido. Aunque los resultados de estos 2 estudios son muy distintos, de ambos se concluye que existe incertidumbre sobre el coste-efectividad de la Duodopa® motivada por las limitaciones de la evidencia sobre su efectividad.

#### **Recomendaciones:**

A partir del estado actual del conocimiento científico y con las limitaciones que ofrecen las pruebas sobre la eficacia y efectividad clínicas, seguridad, coste-efectividad de Duodopa® y los altos costes de esta tecnología frente a otras alternativas terapéuticas disponibles para los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, se recomienda la financiación condicionada de Duodopa® por el Servicio Canario de Salud (SCS). En concreto se recomienda:

- La financiación de Duodopa® condicionada a la generación de nuevo conocimiento en el marco de un acuerdo entre la industria y el SCS.
- La generación de nuevo conocimiento por medio de un registro de casos de pacientes con la enfermedad de Parkinson en estado avanzado que recoja información clínica sobre resultados relevantes, de calidad de vida relacionada con la salud y de utilización de recursos. Este registro debería permitir la monitorización a medio y largo plazo de los pacientes con el fin de evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los tratamientos recibidos.
- El desarrollo y la implementación de un protocolo que incluya criterios de indicación basados en pruebas científicas para cada una de las alternativas terapéuticas para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado. Los criterios de indicación del tratamiento con Duodopa® deberían estar definidos y su aplicación y evaluación de resultados ser muy estricta, una vez descartada la posibilidad de tratamiento con apomorfina por vía subcutánea en infusión continua y la ECP.
- En 2008, fecha del anterior informe sobre Duodopa® emitido por este Servicio, se elaboró un protocolo con la ayuda de expertos y se diseñó un registro que podrían ahora revisarse y ponerse en marcha.

Las recomendaciones anteriores podrán ser modificadas en función de la disponibilidad de información válida, procedente de ensayos clínicos aleatorizados, sobre la eficacia, seguridad y coste-efectividad de Duodopa®, frente a comparadores activos y a más largo plazo, tal como ha ocurrido recientemente con la ECP.

## ANTECEDENTES

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 motores son acinesia, rigidez y temblor, dentro de los síntomas clínicos no motores serían las alteraciones gastrointestinales, dolor, alteraciones neuropsiquiátricas, alteraciones autonómicas y del sueño. En estados avanzados de la enfermedad estos síntomas pueden ser muy incapacitantes, limitando la autonomía del paciente y afectando a la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores.

Existen diversos estudios que informan de una prevalencia de la enfermedad de Parkinson de 171/100.000 habitantes en España y de 142,32/100.000 en Canarias (1-3) y de 1,5% en personas de más de 65 años (4,5).

El tratamiento de esta entidad es de tipo sintomático, orientado a la reducción de la sintomatología, 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, ropinirol, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol. De todas ellas la más eficaz y comúnmente utilizada es la levodopa (L-dopa), la cual es transformada por la enzima dopa-decarboxilasa en dopamina. Sin embargo, y a pesar de las diferentes combinaciones de fármacos, la enfermedad sigue su curso y el tratamiento convencional farmacológico no cubre las necesidades del paciente, requiriendo aumentar la frecuencia y la dosificación, lo que genera mayores efectos secundarios y complicaciones y finalmente pérdida de adherencia en el paciente.

Algunas alternativas en pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado, es decir, cuando el paciente no responde al tratamiento convencional en fases avanzadas de la enfermedad, son la estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral del núcleo subtalámico o globo pálido interno (neurocirugía), la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea (bomba de infusión) y Duodopa®, según recomendaciones de la European Federation of Neurological Societies (6). Para el control de las fluctuaciones motoras se recomienda la ECP (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 ECP (nivel B) y la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea (nivel C).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> 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 (6).

La prevalencia de pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado y con ausencia de respuesta farmacológica se cifra en 1,15 por 10.000 habitantes (según el dossier de precio y financiación proporcionado al Ministerio por el laboratorio). Su baja prevalencia e incidencia convierten a Duodopa® en un medicamento huérfano. En Canarias, el primer paciente fue iniciado en 2008 y actualmente aproximadamente 20 pacientes son tratados con Duodopa® (Hospital Insular de Gran Canaria, Hospital Dr. Negrín y Hospital Nuestra Señora de la Candelaria). El laboratorio fabricante de Duodopa®, AbbVie estima que cada año aproximadamente 10 pacientes podrían ser candidatos al tratamiento con Duodopa® en Canarias. Según el laboratorio, este medicamento es ofrecido en España en aproximadamente 100 hospitales (abarcando toda la tipología hospitalaria a nivel nacional).

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 pacientes con depresión respiratoria, hipersensibilidad a los opioides, problemas neuropsiquiátricos o demencia, 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. Su uso suele estar limitado en el tiempo por las posibles reacciones adversas relacionadas con la terapia.

La ECP 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 70 años, pacientes en estadio V de Hoehn y Yahr, accidente cerebrovascular, tumores o malformación vascular, entre otras comorbilidades. Es una intervención invasiva y con posibles complicaciones muy graves, por lo que es necesaria una amplia experiencia en la técnica. En la actualidad 6 centros de referencia están autorizados en España para la cirugía de los trastornos del movimiento (7) por lo que es necesario el traslado a estos centros.

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 (hipersensibilidad a la levodopa, glaucoma de ángulo estrecho,

insuficiencia hepática y renal grave, insuficiencia o arritmia cardiaca grave, accidente cerebrovascular grave, demencia, trastornos psiquiátricos graves, entre otros), y no está exenta de efectos adversos, relacionados en su mayoría con el sistema de infusión. Duodopa® tiene categoría de medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento. 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...” (8).

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

**Nombre del medicamento:** DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml GEL INTESTINAL

**Nombre comercial:** Duodopa®

**Laboratorio:** ABBVIE FARMACÉUTICA, S.L.U.

**Fecha de autorización en España:** 3 de 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.

**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.

Se necesita una prueba positiva de la respuesta clínica a Duodopa® administrada mediante una sonda nasoduodenal transitoria antes de implantar una sonda permanente.

**Dosis:** La dosis total diaria de Duodopa® es personalizada para cada paciente, y 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). Si está médicamente justificado, el tratamiento puede ser administrado durante la noche, siendo excepcional.

Esta información es un resumen que no sustituye en ningún caso a la ficha técnica del medicamento. Para mayor detalle sobre posología y forma de administración se ruega acudir a la ficha técnica.

## **OBJETIVOS DEL INFORME**

El objetivo de este informe es actualizar un informe anterior (9) y concretamente:

- (1)** Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la eficacia y efectividad clínica y la seguridad de Duodopa® para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estados avanzados.
- (2)** Evaluar el impacto presupuestario que supondría su introducción en la cartera de servicios del Servicio Canario de la Salud.

## **MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME**

Actualización de una revisión sistemática rápida de la literatura realizada en 2008 y estimación del coste del tratamiento en la Comunidad Autónoma de Canarias.

### Revisión sistemática (efectividad clínica y seguridad)

En la revisión sistemática inicial se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane 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. La actualización se realizó en las bases de datos MEDLINE y PREMEDLINE, Science Citation Index, ISI Proceedings y CINAHL, comprendiendo el periodo 2008 a febrero de 2013. La estrategia de búsqueda 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 por pares teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes, así como otros documentos localizados manualmente y que se consideraron relevantes para documentar el informe. Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de selección: pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado y a los que se les administra Duodopa® en el contexto de un estudio longitudinal y comparativo intergrupo en el que se evalúe la eficacia o efectividad clínica (cambio en los síntomas de la enfermedad) y/o seguridad del tratamiento (efectos adversos). Se excluyeron los estudios de series de casos o de una sola cohorte, salvo para la revisión de la seguridad para la que sí se seleccionaron estudios de cohortes de gran tamaño muestral.

La calidad metodológica de los estudios fue valorada siguiendo los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (10).

### Estimación de costes, impacto presupuestario y eficiencia:

Se realizó una estimación bruta del coste del tratamiento con Duodopa® por paciente y año, y una estimación del impacto presupuestario anual en Canarias atendiendo al uso actual del medicamento en Canarias (véase introducción). Se consideraron únicamente los costes del medicamento. La cantidad de recursos consumidos se ha estimado a partir de la ficha técnica del medicamento (11). El coste se ha estimado a partir del PVL recogido en la Base de Datos del Medicamento de Portalfarma.com (12) y se ha aplicado el



descuento según Real Decreto-Ley 8/2010 (13). Este coste se expresa en euros de 2013.

Se revisaron aquellos estudios económicos de interés para el informe que aparecieron en la búsqueda sistemática de la literatura, entre los que se incluían comparaciones de costes de Duodopa® con otras alternativas y evaluaciones económicas completas. La calidad metodológica de las evaluaciones económicas se valoró según los criterios de Drummond et al. (14). Aunque los resultados de evaluaciones económicas realizadas en distintos contextos no son directamente comparables, para un mejor entendimiento de los resultados los valores monetarios fueron transformados de las divisas originales informadas en los artículos a euros de 2011 mediante la aplicación de la fórmula de conversión (15) que incluye la paridad del poder adquisitivo y el deflactor del PIB (16).

## **RESULTADOS**

La estrategia de búsqueda dio como resultado 402 referencias bibliográficas publicadas de 2008 a febrero de 2013, una vez descartados duplicados y publicaciones en otros idiomas distintos de español e inglés. De estas 402 referencias se seleccionaron 8 estudios sobre efectividad clínica y/o seguridad y 3 estudios económicos. Esto, unido a los resultados de la revisión anterior, hace un total de 3 estudios relacionados con los 2 ensayos clínicos que ya fueron incluidos en nuestra anterior revisión, 4 estudios comparativos, 3 estudios de una cohorte, 2 evaluaciones económicas y un estudio de costes.

El laboratorio aportó diversa documentación entre la que se incluían 3 comunicaciones (tipo póster) presentadas en congresos en 2012 con resultados del ensayo clínico NCT00357994. Aunque este estudio no ha sido aun publicado en forma de artículo en una revista con revisión por pares, se incluyen sus características y resultados en el apartado de efectividad clínica.

### **Estudios sobre la eficacia, efectividad y seguridad de Duodopa®**

#### Eficacia clínica

La tabla 1 incluye un resumen de los 2 ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado Duodopa®. Se contactó personalmente con el autor de estos 2 estudios para comprobar que se trataran de estudios con muestras independientes. Según el autor sólo una paciente ha sido incluida en los dos estudios.

Tabla 1: Características de los ensayos clínicos incluidos

	Nyholm et al. 2003 (17)	Nyholm et al. 2005 (DIREQT) (18)
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentración de levodopa en plasma</li> <li>- Tiempo de movimiento (test optoelectrónico de análisis del movimiento)</li> <li>- Ítems 25, 27 y 29 de la escala UPDRS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ítems 23, 25, 27, 29 y 31 de la escala UPDRS, UPDRS total</li> <li>- Treatment Response Scale</li> <li>- Autoevaluación de la función motora</li> <li>- Calidad de vida</li> <li>- Seguridad</li> </ul>

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 (17,18). 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 (18) 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 (18). 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 (17) y con medicación convencional en el estudio publicado en 2005 (levodopa y otras medicaciones, incluida apomorfina subcutánea en algunos casos) (18). 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 (17) y Nyholm et al. 2005 (18) 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) (17). Aún no siendo el objetivo primario del estudio, las grabaciones en video realizadas de la evaluación motora mostraron a un 80% de los pacientes en una situación motora normal con Duodopa® frente a un 61% entre los tratados con levodopa oral, siendo la diferencia significativa. En ambos grupos se permitió dosis de rescate, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos en cuanto a su uso. 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 ( $p < 0,01$ ) (17).

Nyholm et al. 2005 analizaron por intención de tratar el tiempo por estado motor según la Treatment Response Scale (18). Mientras que el seguimiento y optimización de los tratamientos fue abierta, por razones prácticas, 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 ( $p < 0,01$ ) (18).

Estos autores analizaron otras medidas tomando sólo una muestra controlada de 18 pacientes (análisis por protocolo). Durante la realización del estudio a los pacientes se les permitió el uso de medicación de rescate. En el grupo de tratamiento convencional se permitió el uso de comprimidos extras de levodopa o inyecciones de apomorfina, mientras que en el grupo con infusión se permitieron dosis extras de 2 a 40 mg (18). Se 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®,  $p < 0,01$ ) (18).

Tabla 2. Resultados de los ensayos clínicos incluidos

Nyholm et al. 2003 (17)				
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
Porcentaje de pacientes en situación normal		80%	61%	<0,01
Nyholm et al. 2005 (18)				
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 total al final de cada tratamiento (mediana / media)		35 / 36,8	53 / 50,9	0,02
PDQ summary index (mediana)		25	35	<0,01

PDQ: Parkinson's Disease Questionnaire (a mayor puntuación menor calidad de vida); UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale (varía de 0 a 199, de ninguna incapacidad a total incapacidad).

Como limitaciones de estos estudio, además de la falta de cegamiento de los clínicos encargados de la optimización del tratamiento, 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; 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) el reducido tamaño muestral, al tratarse de una enfermedad muy poco

prevalente, impide efectuar análisis de la efectividad por subgrupos para identificar a los grupos que pueden obtener máximo o nulo beneficio.

En 2008 se publicaron los resultados del seguimiento (4,3 meses de media) de 12 pacientes que quisieron continuar en tratamiento con Duodopa® al finalizar el ensayo DIREQT (19). Al final del seguimiento estos pacientes puntuaron una media de 26,5 en la calidad de vida medida con el cuestionario PDQ-39 (19), cifra muy similar a la del periodo de ensayo (18).

Los resultados de un tercer ensayo clínico (NCT00357994) están pendientes de ser publicados. Se dispone de 3 comunicaciones tipo póster presentadas en congresos en 2012 (20-22). La calidad metodológica de este estudio no ha podido ser valorada ya que no se dispone de toda la información necesaria. No obstante, se presenta a continuación un resumen de sus características y principales resultados.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración en el que se comparó Duodopa® con tratamiento oral estándar de levodopa/carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado. La principal medida de resultado fue el cambio desde el valor basal a la semana 12 en la media diaria del periodo “off” (horas) normalizado a 16 horas de vigilia, utilizando los valores medios del diario de síntomas de los 3 días consecutivos e inmediatamente anteriores al valor basal y a la visitas de la semana 12 (20).

Se aleatorizaron 71 pacientes, 66 completaron el estudio (93%): 35 con Duodopa® y 31 con tratamiento oral. Los resultados mostraron que, en comparación con tratamiento oral, Duodopa® mejoró significativamente el periodo “off” y el periodo “on” sin discinesia incapacitante. Se encontraron resultados similares en vigilia (20,21). Estos resultados no estaban afectados por las características basales claves (edad, sexo, duración de la enfermedad, gravedad al inicio, medicación al inicio), según el análisis por subgrupos (22). En la semana 12, las puntuaciones del UPDRS II de los pacientes con Duodopa® mejoraron significativamente en comparación con tratamiento oral; las puntuaciones del UPDRS III también mejoraron pero las diferencias con tratamiento oral no fueron estadísticamente significativas (21). La calidad de vida medida con el PDQ-39 Summary Index mejoró significativamente en comparación con tratamiento oral, aunque por dimensiones solo hubo diferencias significativas en movilidad, actividades de la vida diaria y comunicación (21).

#### Otros estudios comparativos sobre la efectividad clínica

No se han localizado ensayos clínicos aleatorizados que comparen Duodopa® con la apomorfina en infusión continua o con la ECP. Sí se encontraron 4

estudios comparativos sin asignación aleatoria, con las limitaciones propias de la falta de aleatorización entre otras que hacen que el nivel de evidencia sea bajo.

En un estudio se compararon pacientes tratados con Duodopa® (N=20) con controles históricos tratados con ECP del núcleo subtalámico (N=20) (23). Los resultados al cabo de un seguimiento medio de 15 meses aproximadamente mostraron lo siguiente: ambos tratamientos mejoraron significativamente las puntuaciones en las escalas UPDRS-II, UPDRS-III y UPDRS-IV, y redujeron considerablemente el porcentaje de tiempo al día en “off”; por el contrario, solo la ECP mejoró significativamente la duración de las discinesias y la discapacidad (23).

Elia et al. han publicado el primer y único estudio en el que hasta ahora se han comparado las 3 alternativas disponibles para pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado: Duodopa® (N=10), ECP del núcleo subtalámico (N=10) y apomorfina subcutánea (N=10) (24). La única diferencia entre los grupos fue la edad, siendo los pacientes que recibieron la ECP los más jóvenes. Los pacientes fueron observados durante 2 días (uno de ellos en monoterapia y el otro añadiendo una dosis oral de levodopa/carbidopa) en los que se valoró la función motora de distintos modos. El tiempo necesario hasta alcanzar el mejor estado “on” fue significativamente más largo en el grupo con Duodopa® en comparación con ECP ( $p < 0,01$ ) o apomorfina ( $p < 0,01$ ), sin diferencias entre apomorfina y ECP. Por el contrario, la apomorfina obtuvo la peor puntuación en la función motora según el UPDRS con diferencias significativas con respecto a los otros dos grupos ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias entre Duodopa® y ECP. Los pacientes con Duodopa® tuvieron la puntuación más alta en la escala de discinesias AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) ( $p < 0,001$ ) en comparación con ECP o apomorfina (24).

Un estudio experimental piloto (ensayo clínico aleatorizado cruzado parcialmente cegado) de reciente publicación evaluaba el coeficiente de variación de levodopa en plasma en un grupo de pacientes en diferentes días (25). Se trata de un estudio de pequeño tamaño (10 pacientes) que evalúa resultados en el corto plazo. En día 1, basal, los pacientes eran tratados solo con Duodopa®; en día 2 los pacientes eran tratados con Duodopa® (reducido en un 20%) y un COMT (entacapona o tolcapona); en un tercer día, tras un día de lavado, los pacientes eran tratados con Duodopa® (reducido en un 20%) y un COMT (de entre entacapona y tolcapona, aquel que no se hubiera recibido con anterioridad). En este ensayo los pacientes eran asignados aleatoriamente a recibir entacapona antes de tolcapona o al revés. Los resultados del estudio no mostraron diferencias en la variación de la concentración de levodopa en plasma ni en la función motora entre tratamientos. La concentración de levodopa fue significativamente mayor cuando se administró tolcapona. La conclusión de los autores es que la administración de un COMT puede ser útil en casos donde sea necesaria la reducción de la dosis de Duodopa® (25). No

obstante debe tenerse presente que, según ficha técnica, Duodopa® debe administrarse inicialmente como monoterapia, aunque si es preciso, se puede tomar a la vez otra medicación para el Parkinson.

Reddy et al. compararon los resultados de 17 pacientes tratados con Duodopa® con 9 pacientes recibiendo el mejor tratamiento oral posible en un estudio observacional (26). Las diferencias en el cambio desde el momento basal hasta los 6 meses de seguimiento fueron estadísticamente significativas para las puntuaciones del UPDRS-III, UPDRS-IV, PDQ-8, puntuación total del NMSS (Nonmotor Symptom Scale) y de varias de sus dimensiones (todas con  $p < 0,027$ ) (26).

Tabla 3. Características de los estudios comparativos no aleatorizados que incluyen Duodopa®

	Merola et al. 2011 (23)	Elia et al. 2012 (24)	Nyholm et al. 2012 (25)	Reddy et al. 2012 (26)
Diseño	Estudio comparativo de una cohorte con controles históricos	Estudio comparativo, prospectivo de 3 cohortes	Evaluación antes-después (mejor tratamiento posible vs Duodopa) en el entorno de un ECA cruzado piloto	Estudio observacional comparativo de 2 cohortes
Pacientes	40 (29 hombres y 11 mujeres) 69-66,6 años de edad media	30 (17 mujeres y 13 hombres) 62,6 años de edad media	10 65-61 años de edad media Brazos del ECA	26 (18 hombres y 8 mujeres) 58-62 años de edad media
Intervención	- Duodopa® - ECP del núcleo subtalámico	- Duodopa® - ECP del núcleo subtalámico - Apomorfina subcutánea	- Duodopa® - Duodopa® (reducido en un 20%) y un entacapona o tolcapona - Igual que anterior pero en orden inverso Los resultados de todos estos pacientes son comparados con el periodo en el que recibían el mejor tratamiento posible.	- Duodopa® - Mejor tratamiento oral posible
Medidas de resultados	- UPDRS - % de días en “off” - Discinesias - Discapacidad	- UPDRS (puntuación motora) - Escala discinesias de AIMS - Autovaloración de la función motora	- Coeficiente de variación de levodopa en plasma	- Estado según Hoehn and Yahr - UPDRS- III y UPDRS-IV - PDQ-8 - NMSS: puntuación total y subdominios

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ECP: Estimulación cerebral profunda; NMSS: Nonmotor Symptom Scale; PDQ: Parkinson's Disease Questionnaire; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale.



## Seguridad

Con el objeto de informar sobre la seguridad de Duodopa® se tomó en consideración los ensayos clínicos y los estudios comparativos incluidos en la revisión, y los 3 estudios de cohortes de mayor tamaño muestral que informaban de seguridad encontrados en la búsqueda electrónica.

Nyholm et al. 2003 informaron de sendos casos de traslocación del tubo del duodeno al estómago y de desconexión del cartucho de la bomba (17). 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 (18).

En los estudios comparativos no aleatorizados se encontró, en general, que las complicaciones relacionadas con el procedimiento ocurrieron con más frecuencia en los pacientes tratados con Duodopa® que en los pacientes tratados con ECP (23,24). Aunque hay que tener en consideración que la ECP puede causar eventos adversos más graves y amenazantes para la vida como hemorragias cerebrales o infecciones del sistema nervioso central (23).

Entre los estudios de cohortes retrospectivos, Devos et al. 2009 (N=91) informaron que los eventos adversos predominantes estaban relacionados con el sistema de infusión: el 63% de los pacientes tuvieron al menos un problema de este tipo (27). Los eventos adversos relacionados con la cirugía se dieron en el 18% de los pacientes. En otro estudio retrospectivo a largo plazo realizado en 135 pacientes la principal causa de discontinuación del tratamiento está relacionada con problemas con el dispositivo (14 de 31 pacientes que discontinuaron) y el principal problema en concreto fue la dislocación repetida del tubo intestinal (28).

Por último, Fernández et al. 2013 informan de los resultados preliminares de un estudio prospectivo, abierto e internacional en el que se planea reclutar 320 pacientes (29). En este artículo se informa del análisis de la eficacia y seguridad de Duodopa® en 192 pacientes. El 87,5% de los pacientes informaron de al menos un efecto adverso, la mayoría leves o moderados. Eventos adversos serios se produjeron en 60 pacientes (30,7%). De éstos, 17 casos se relacionaron directamente con el procedimiento de la gastrostomía endoscópica percutánea. Otros efectos adversos relacionados con el lugar de colocación del tubo se produjeron en 20 pacientes (10,4%), entre ellos 7 casos de peritonitis y 5 de polineuropatía, 4 de ellos serios. Los efectos adversos

hicieron que 14 pacientes (7,3%) discontinuaran el tratamiento debido a discinesias, complicaciones gastrointestinales, complicaciones relacionadas con el dispositivo, absceso peritoneal, polineuropatía y fractura de cadera. En total se produjeron 4 fallecimientos que no se consideraron relacionadas con Duodopa® (29). Un análisis posterior de un total de 228 pacientes fue presentado en forma de póster en el Congreso Internacional de la enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento en 2012 (30). Las cifras de eventos adversos y discontinuaciones por eventos adversos son similares a las descritas en Fernández et al. (2013). La mayoría de los eventos adversos fueron transitorios y relacionados con el procedimiento y complicaciones inherentes a la gastrostomía endoscópica percutánea, por lo que tuvieron lugar mayoritariamente durante la primera semana del estudio (30).

## **Coste de Duodopa®, estudios sobre el coste y el coste-efectividad**

### Coste de Duodopa® e impacto presupuestario

El coste de Duodopa® ha sido estimado a partir de precios oficiales (12) y dosis descritas en la ficha técnica del medicamento, y teniendo en cuenta el descuento del 4% en aplicación del Real Decreto-Ley 8/2010 (13). El coste de cada cartucho de Duodopa® es de 103,68 €. Puesto que un paciente puede recibir entre 1 o 2 cartuchos al día, el coste al día por paciente puede ser 103,68 o 207,36 €. Se estima que el coste de Duodopa® por paciente y año es de 37.843,20 € (un cartucho/día). Si el paciente requiriera de 2 cartuchos de Duodopa® al día, el coste de ese paciente sería 75.686,40 €.

No obstante, en la práctica clínica habitual, según informa el laboratorio, la mayoría de los pacientes solo reciben un cartucho diario, y la dosis media diaria de levodopa se mantiene constante durante el tratamiento post-gastrostomía endoscópica percutánea a largo plazo (30). Por lo tanto, el cálculo de impacto presupuestario se realizará teniendo en cuenta el supuesto de que todos los pacientes reciben un único cartucho. El laboratorio estima que el número de pacientes anual que podrían ser candidatos al tratamiento con Duodopa® en Canarias es de 8 o 10. Puesto que actualmente son tratados unos 20 pacientes, se presentan costes para 10 y para 20 pacientes. El coste de tratar 10 pacientes al año con Duodopa® sería de 378.432 € (tratamiento completo durante 12 meses, un cartucho/día). Si fuera 20 el número de pacientes tratados al año el coste sería el doble, 756.864 €.

En estas estimaciones no se incluyen otros costes directos sanitarios. El equipo nasointestinal, el equipo de gastrostomía endoscópica percutánea, la bomba de infusión y la sustitución de los mismos son proporcionados gratuitamente por el laboratorio. A esta estimación de costes habría que añadir el coste de la intervención, del equipo multidisciplinar necesario durante los primeros días de tratamiento, el coste de la estancia en el

hospital, el coste de las visitas de seguimiento con el neurólogo durante el año, entre otros posibles.

### Comparación de costes con otros tratamientos

La tabla 4 recoge un resumen de la estimación de costes de los tratamientos recomendados para estados avanzados de la enfermedad de Parkinson realizado por Valldeoriola et para España (31), estudio financiado por Medtronic. Los tratamientos considerados son la ECP, la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea y Duodopa®. Este estudio comparativo de costes ha sido realizado cubriendo un periodo de 5 años desde la perspectiva del SNS. En los costes se incluyen los costes previos al tratamiento u operación quirúrgica, los costes de administración del tratamiento o procedimiento y los costes de seguimiento. Según Valldeoriola et al., la ECP es la alternativa con menor coste mientras que Duodopa® es el tratamiento con mayor coste económico (31). Este resultado es orientativo del coste de los tratamientos y no refleja el valor social de cada uno de ellos ya que esto sólo podría evaluarse desde una perspectiva social, incluyendo otros costes no sanitarios, y en comparación con los resultados de salud, es decir, la relación coste-efectividad (véase siguiente apartado).

Tabla 4. Estimación del coste por paciente de los tratamientos para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado (Valldeoriola et al. 2013)

	Estimulación cerebral profunda	Apomorfina por vía subcutánea en infusión continua	Duodopa®
Coste de 5 años de tratamiento	88.014 €	141.393 €	233.986 €
Coste anual medio	17.603 €	28.279 €	46.797 €

### Evaluaciones económicas

Se han identificado 2 evaluaciones económicas en las que se comparaba Duodopa® con medicación convencional (32,33). A continuación se presentan sus principales características y resultados. Los costes originales han sido transformados a euros de 2011 únicamente para una mayor comprensión de las dimensiones de la cuantía. Se advierte al lector de que los resultados de costes no son directamente extrapolables entre países.

La primera en ser publicada se realizó desde la perspectiva de la sanidad sueca (32). Este estudio previamente fue publicado como abstract de congreso e incluido en nuestra revisión de Duodopa® de 2008 (34). En esta evaluación se desarrolló un árbol de decisión con dos estrategias, pacientes

tratados con Duodopa® y pacientes con tratamiento habitual. Según los resultados del modelo, el coste esperado de tratamiento con Duodopa® por paciente durante 2 años fue de 52.780 € frente a los 16.154 € con el tratamiento habitual (euros de 2011). El número medio de AVAC para los dos años fue de 1,48 para pacientes con Duodopa® y 1,42 para pacientes con cuidado habitual. En el estudio se obtuvo una ratio coste-efectividad incremental elevada (572.898 €/AVAC, euros de 2011), superior, según los propios autores reconocen, a cualquiera de los umbrales de disponibilidad a pagar reconocidos.

En la evaluación económica de Lowin et al. 2011 (33), evaluaron el coste-efectividad de Duodopa® en comparación con el tratamiento habitual en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado en el Reino Unido. Se desarrolló un modelo de Markov sencillo para cuantificar los costes y los resultados desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS), incluyendo el coste de los servicios sociales (33). Los costes de los estados de salud fueron estimados a partir de los resultados extraídos en un estudio observacional sobre enfermedad de Parkinson. Estos costes incluyen hospitalizaciones, consultas y pruebas, cuidado institucional y de los cuidadores. En el caso base los costes del tratamiento con Duodopa® a lo largo de la vida se estimaron en 201.192 libras (244.960 €, euros de 2011) frente a las 161.548 libras (193.691 €, euros de 2011) del tratamiento habitual. Los años de vida ganados (AV) por paciente fueron 5,3 con Duodopa® y 4,53 con cuidado habitual, y los AVAC se estimaron en 1,88 y 0,78 respectivamente. El modelo estima un coste incremental por AV para Duodopa® comparado con el tratamiento habitual de 51.741 libras (63.000 €/AV) y un coste por AVAC de 36.024 libras (38.725 €/AVAC, euros de 2011).

La principal limitación de estos dos estudios está en las fuentes de datos utilizadas para los parámetros de la eficacia al tratarse de estudios de pequeño tamaño muestral como hemos visto anteriormente.

Tabla 5. Características de las evaluaciones económicas de Duodopa®

Estudio	Kristiansen 2009 (32)	Lowin 2011 (33)
País	Suecia	Reino Unido
Financiación	Neopharma / Solvay	Abbott
Tipo de análisis / estudio	ACU / Árbol de decisión	ACU / Modelo de Markov
Alternativas en comparación	Duodopa® vs medicación convencional	Duodopa® vs medicación convencional
Características de la población	EP avanzada	EP avanzada
Perspectiva del análisis	Sanidad sueca	NHS
Horizonte temporal	2 años	Toda la vida del paciente
Moneda y año	Coronas suecas de 2004	Libras esterlinas de 2008

Estudio	Kristiansen 2009 (32)	Lowin 2011 (33)
Descuento	3% costes y AVAC	3,5% costes y AVAC
Medida de efectividad	AVAC	AVAC
Costes incluidos	CD sanitarios	CD sanitarios
RCEI original	6,1 millones SEK/AVAC	36.024 £/AVAC
RCEI en euros de 2011	572.898 €/AVAC	38.725 €/AVAC

ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; CD: Costes directos; NHS: National Health Service; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SEK: Coronas suecas.

NOTA: Las ratios originales han sido transformadas a euros de 2011 para una mayor comprensión de las magnitudes aunque se advierte al lector que los resultados de costes no son directamente extrapolables entre países.

El coste-efectividad del tratamiento con Duodopa® no ha sido estudiado en nuestro país. Los resultados de los estudios realizados en Suecia y Reino Unido son muy distintos, aunque ambos concluyen que existe incertidumbre sobre el coste-efectividad de la Duodopa® motivada por las limitaciones de la evidencia sobre su efectividad.

Los resultados de estas 2 evaluaciones económicas no son directamente extrapolables a España, principalmente por las diferencias en la estructuras de costes. Por ejemplo, en el estudio sueco se incluye el coste de la bomba de infusión, coste que no se incluiría en nuestro país puesto que es ofrecido gratuitamente por el laboratorio. Sería necesario un estudio de la transferibilidad de estos modelos para poder concluir si sus resultados son extrapolables a España (35). Por otro lado, no existe actualmente en España un umbral consensuado a partir del cual se considere que un medicamento huérfano es coste-efectivo.

## OTRAS CONSIDERACIONES

### Guías de práctica clínica

La guía de práctica clínica de la enfermedad de Parkinson de la Sociedad Española de Neurología establece la siguiente recomendación: “La infusión intraduodenal de levodopa en gel es eficaz para el control de las fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (grado de recomendación C)” (36). En el anterior informe emitido por nuestro Servicio recogíamos los criterios de indicación y de exclusión de Duodopa® según el Grupo Español de Trastornos del Movimiento (9).

Para el control de las fluctuaciones motoras, la European Federation of Neurological Societies recomienda la ECP (nivel B), la bomba de apomorfina en infusión continua subcutánea (nivel C) o Duodopa® (nivel B) (6). Para el control de la discinesia recomienda la ECP (nivel B) y la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea (nivel C) (6).

Según comunicación personal, se espera para finales de este año un consenso entre sociedades científicas sobre el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado.

### Alegaciones presentadas por la industria

Un primer borrador del presente informe fue presentado a AbbVie, permitiéndole presentar alegaciones para ser incorporadas a la versión final del informe.

1) En una de sus alegaciones expresaban la conveniencia de incluir en el apartado de efectividad clínica de esta revisión varios estudios observacionales de una sola cohorte en los que se presentaban comparaciones intragrupo. AbbVie resalta que en estos estudios se encontró, en general, una mejora en los síntomas motores y no motores y en la calidad de vida de los pacientes tras recibir Duodopa®, en comparación con su situación basal. A pesar del interés que estos estudios puedan tener, han sido excluidos del análisis de la efectividad al no cumplir con los criterios de inclusión previstos en el protocolo de esta revisión. No obstante se presentan a continuación las referencias bibliográficas:

-Honing D. et al. Intrajejunal Levodopa Infusion in Parkinson’s Disease: A Pilot Multicenter Study of Effects on Nonmotor Symptoms and Quality of Life. *Movement Disorders* 2009; 24(10): 1468-1474

-Devos D. et al. Patient Profile, Indications, Efficacy and Safety of Duodenal Levodopa Infusion in Advanced Parkinson’s Disease. *Movement Disorders* 2009; 24 (7): 993-1000

-Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013; 19(3):339-45)

2) Además, AbbVie informa que ha puesto en marcha en 2012 un estudio retrospectivo para evaluar la efectividad y tolerabilidad de Duodopa® en España desde el momento que se comercializó. Se han registrado 187 pacientes a nivel nacional y, particularmente en la Comunidad Canaria se ha hecho el seguimiento de 15 pacientes. Actualmente se está realizando el análisis estadístico y se espera poder disponer de los resultados a finales de 2013.

Análisis de 13 de los 15 pacientes en seguimiento en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria tratados con Duodopa®. Información facilitada por el Dr. José Matías Arbelo

La muestra analizada se compone de 8 hombres y 5 mujeres, de entre 55 y 79 años,  $11 \pm 4$  años de tiempo de evolución media y estadios de Hoehn & Yahr 3 o 4. Los síntomas que motivaron el cambio de tratamiento a Duodopa® fueron principalmente fluctuaciones motoras graves. Tras un periodo de tratamiento medio de 22 meses (rango: 2-57 meses), se observó una mejoría en la escala UPDRS III y en la calidad de vida medida a través de los cuestionarios Schwab & England y PDQ-39. Según informa el Dr. Arbelo con una administración media de 15 horas/día todos los pacientes han presentado desaparición de las fluctuaciones motoras y se encuentran en situación ON todo el día, con ausencia de periodos OFF sin efectos indeseables, excepto en el caso de un paciente que mostró episodios de freezing en ON. Parte de estos resultados han sido presentados en forma de comunicaciones en encuentros científicos.

## CONCLUSIONES

- Duodopa® es un medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado. Otras alternativas de tratamiento son la ECP y la apomorfina en infusión continua. No todos los pacientes son candidatos a cada una de estas alternativas por lo que la elección debe ser individualizada según las características del paciente.
- Según informaciones facilitadas por el laboratorio, Duodopa® es ofrecido actualmente en aproximadamente 100 hospitales de España, abarcando toda la tipología hospitalaria a nivel nacional; en Canarias 20 pacientes están en tratamiento con Duodopa® en 3 hospitales. El laboratorio estima de 8 a 10 pacientes al año candidatos a recibir el tratamiento con Duodopa® en Canarias.
- La eficacia de Duodopa® está avalada por 2 ensayos de pequeño tamaño muestral y corto plazo en el que se comparaba Duodopa® con tratamiento convencional.
- Recientemente se ha completado un ensayo clínico aleatorizado de 71 pacientes con un seguimiento de 12 semanas. Los resultados de este ensayo aún no han sido publicados pero sí han sido presentados en congresos. Los resultados indican que Duodopa® mejora el número de horas en periodo “off” y en periodo “on” sin discinesias en comparación con tratamiento oral. La valoración crítica de este ensayo no ha podido realizarse al no disponerse de toda la información necesaria.
- Pocos estudios sin asignación aleatoria han comparado Duodopa® con las otras alternativas de tratamiento en Parkinson avanzado como son la ECP o la apomorfina en infusión continua. Los estudios disponibles son de pequeño tamaño muestral y/o evalúan resultados en el corto plazo por lo que sus resultados no son concluyentes
- El tratamiento con Duodopa® tiene asociadas las reacciones adversas propias de la levodopa. La mayoría de las complicaciones está relacionada con la intervención quirúrgica y el dispositivo de administración (sondas y bomba de infusión).
- El coste anual por paciente del tratamiento con Duodopa® se estima en 37.843,20 €, suponiendo que el paciente recibe un cartucho de Duodopa® diario (práctica clínica habitual). Si el paciente requiriera de 2 cartuchos diarios, el coste sería 75.686,40 €. En esta estimación no se incluyen otros costes directos sanitarios.
- El impacto presupuestario varía en función del número de cartuchos diarios y del número de pacientes en tratamiento. Suponiendo que todos los pacientes reciben tratamiento completo durante 12 meses y un cartucho/día (práctica clínica habitual), el impacto presupuestario se estima entre 378.432 € (10 pacientes) y 756.864 € (20 pacientes).



- Un estudio realizado en España comparó el coste directo sanitario de Duodopa® con el coste de los otros 2 tratamientos alternativos para estados avanzados de la enfermedad de Parkinson. Según este estudio, la estimación del coste anual por paciente del tratamiento con Duodopa® (46.797 €) es superior al coste estimado de la ECP (17.603 €) y de la apomorfina (28.279 €).
- El coste-efectividad del tratamiento con Duodopa® no ha sido estudiado en nuestro país. Existen estudios de coste-efectividad de Duodopa® frente a tratamiento oral en Suecia y Reino Unido. Aunque los resultados de estos 2 estudios son muy distintos, de ambos se concluye que existe incertidumbre sobre el coste-efectividad de la Duodopa® motivada por las limitaciones de la evidencia sobre su efectividad.

## RECOMENDACIONES

A partir del estado actual del conocimiento científico y con las limitaciones que ofrecen las pruebas sobre la eficacia y efectividad clínicas, seguridad, coste-efectividad de Duodopa® y los altos costes de esta tecnología frente a otras alternativas terapéuticas disponibles para los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, se recomienda la financiación condicionada de Duodopa® por el Servicio Canario de Salud (SCS). En concreto se recomienda:

- La financiación de Duodopa® condicionada a la generación de nuevo conocimiento en el marco de un acuerdo entre la industria y el SCS.
- La generación de nuevo conocimiento por medio de un registro de casos de pacientes con la enfermedad de Parkinson en estado avanzado que recoja información clínica sobre resultados relevantes, de calidad de vida relacionada con la salud y de utilización de recursos. Este registro debería permitir la monitorización a medio y largo plazo de los pacientes con el fin de evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los tratamientos recibidos.
- El desarrollo y la implementación de un protocolo que incluya criterios de indicación basados en pruebas científicas para cada una de las alternativas terapéuticas para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado. Los criterios de indicación del tratamiento con Duodopa® deberían estar definidos y su aplicación y evaluación de resultados ser muy estricta, una vez descartada la posibilidad de tratamiento con apomorfina por vía subcutánea en infusión continua y la ECP.
- En 2008, fecha del anterior informe sobre Duodopa® emitido por este Servicio, se elaboró un protocolo con la ayuda de expertos y se diseñó un registro que podrían ahora revisarse y ponerse en marcha.

Las recomendaciones anteriores podrán ser modificadas en función de la disponibilidad de información válida, procedente de ensayos clínicos aleatorizados, sobre la eficacia, seguridad y coste-efectividad de Duodopa®, frente a comparadores activos y a más largo plazo, tal como ha ocurrido recientemente con la ECP.

## REFERENCIAS

1. 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.
2. Montané E, Vallano Ferraz A, Castel JM. [The evolution of use of anti-Parkinson drugs in Spain] *Rev Neurol.* 2002; 34(7):612-7.
3. 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; 43(11):641-5.
4. 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; 18(3):267-74.
5. Bergareche A, De La Puente E, López de Munain A, Sarasqueta C, de Arce A, Poza JJ, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol.* 2004; 251(3):340-5.
6. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. 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; 13(11):1186-202.
7. Listado de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud designados hasta el momento por Resolución del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, previo acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/05042013ListaCSUR2013.pdf> [14-5-2013].
8. 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 N° 222 de 16 de septiembre de 2006.
9. Serrano Aguilar, P. Informe sobre la seguridad, efectividad e impacto económico de Duodopa®. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, 2008. Disponible en: [http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/cab9d462-3131-11e1-a618-ed32ec6a38a5/1\\_bre\\_duodopa\\_2008.pdf](http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/cab9d462-3131-11e1-a618-ed32ec6a38a5/1_bre_duodopa_2008.pdf) [3/9/2013].
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Instrumentos para la valoración de la calidad de los estudios. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> [25-2-2008].

11. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [base de datos en Internet]. [Madrid?]: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [3-9-2013].
12. Bot Plub Web. Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [base de datos en Internet]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> [3-9-2013].
13. Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE N° 126 de 24 de mayo de 2010.
14. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos (2ª edición); 2001.
15. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22(13):857-76.
16. The World Economic Outlook (WEO) database [base de datos en Internet]. [Washington?]: The International Monetary Fund; 2009. Disponible en: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2009/01/weodata/index.aspx> [14-5-2012].
17. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol*. 2003; 26(3):156-63.
18. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64(2):216-23.
19. Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS, Nyholm D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118(6):379-86.
20. Olanow CW, Antonini A, Kieburtz K, Fernandez HH, Espay AJ, Standaert DG, et al. Randomized, double-blind, double-dummy study of continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety [abstract]. *Mov Disord*. 2012; 27 Suppl 1:411.
21. Kieburtz K, Antonini A, Olanow CW, Fernandez HH, Espay AJ, Standaert DG, et al. Randomized, phase 3, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Functional and quality-of-life outcomes [abstract]. *Mov Disord*. 2012; 27 Suppl 1:385.

22. Antonini A, Chatamra K, Robieson W, Pritchett Y, Widnell K, Benesh J, et al. Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Advanced Parkinson's Disease: Efficacy Analyses by Subgroups (S23.003). *Neurology*. 2013; 80(Meeting Abstracts 1):S23.003.
23. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(4):664-70.
24. Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. *Eur J Neurol*. 2012; 19(1):76-83.
25. Nyholm D, Johansson A, Lennernäs H, Askmark H. Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial. *Eur J Neurol*. 2012; 19(6):820-6.
26. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clinical Neuropharmacology*. 2012; 35(5):205-7.
27. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(7):993-1000.
28. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012; 19(8):1079-85.
29. Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013; 19(3):339-45.
30. Espay AJ, Vanagunas AD, Hauser RA, Fernandez HH, Standaert DG, Odin P, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease patients with severe motor fluctuations: Interim safety and motor-symptom endpoints in an ongoing, open-label study [abstract]. *Mov Disord*. 2012; 27 Suppl 1:363.
31. Valldeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiró R. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ*. 2013; 16(2):191-201.
32. Kristiansen I, Bingefors K, Nyholm D, Isacson D. Short-Term Cost and Health Consequences of Duodenal Levodopa Infusion in Advanced

- Parkinson's Disease in Sweden. An exploratory study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009; 7(3):167-180.
33. Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schiffers M, et al. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. *J Med Econ*. 2011; 14(5):584-93.
34. 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. *Mov Disord*. 2005; 20:S80.
35. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
36. Sociedad Española de Neurología. Grupo de Estudios de Trastornos del Movimiento. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. 2009. Editores: Pedro J. García Ruiz-Espiga y Juan Carlos Martínez Castrillo. Disponible en: [http://www.getm.info/documentos/GUIA\\_SEN\\_Parkinson.pdf](http://www.getm.info/documentos/GUIA_SEN_Parkinson.pdf) [3-9-2013].

## **REVISORES EXTERNOS**

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe:

- José Andrés Suárez Muñoz, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- José Matías Arbelo González, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Francisco J. Carrillo Padilla, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Canarias

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participan de las mismas.

## **LABORATORIO CONSULTADO**

- M<sup>a</sup> Victoria Sotomayor, ABBVIE FARMACÉUTICA, S.L.U.

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece la colaboración de los revisores externos y representantes del laboratorio fabricante mencionado anteriormente.