

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Levodopa + carbidopa

| N.º Registo | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem | Titular de AIM |
|-------------|----------------|--|----------------|
| 5135587 | Duodopa | 7 unidades de 100 ml, saco, doseados a 20 mg/ml + 5 mg/ml | Abbvie, Lda. |

Data de autorização: 12/04/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica <Restrita alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 2.5.2- Dopaminomiméticos

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Tratamento da doença de Parkinson de estado avançado, que responde à levodopa, com graves flutuações motoras e hiperdiscinésia, quando as combinações disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios. É necessário um teste positivo de resposta clínica a Duodopa gel administrado através de um tubo nasoduodenal temporário antes da inserção de um tubo permanente.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Notas: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).
Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado de levodopa + carbidopa gel intestinal no tratamento da doença de Parkinson de estado avançado, que responde à levodopa, com graves flutuações motoras e hiperdiscinésia, quando as combinações disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios, face ao comparador, melhores cuidados de suporte.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Duodopa (levodopa + carbidopa) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

| | |
|---------------------------------------|---|
| Propriedades farmacológicas | <p>Duodopa consiste numa associação de levodopa e carbidopa (ratio 4:1), num gel para a infusão intestinal contínua na doença de Parkinson em estadio avançado, com flutuações motoras graves e hiper-/discinesia.</p> <p>A levodopa é um precursor metabólico da dopamina que melhora os sintomas da doença de Parkinson após a descarboxilação em dopamina no cérebro. A carbidopa, que não atravessa a barreira hemato-encefálica, inibe a descarboxilação extracerebral de levodopa, o que significa que uma quantidade maior de levodopa se encontra disponível para ser transportada para o cérebro e transformada em dopamina. Sem a administração simultânea de carbidopa, seriam necessárias quantidades muito maiores de levodopa para se alcançar o efeito pretendido. A perfusão intestinal de doses individualizadas de Duodopa mantém as concentrações plasmáticas de levodopa em níveis constantes dentro das janelas terapêuticas individuais.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p> |
| Comparador selecionado | melhores cuidados de suporte |
| Valor terapêutico acrescentado | <p>O estudo de Odin et al, 2011 envolveu 192 doentes num estudo clínico patrocinado pelo detentor de AIM que visou obter dados que permitissem uma análise farmacoeconómica individualizada a cada estado membro no espaço Europeu. É de salientar que dos 192 doentes incluídos, apenas 169 toleraram PEG (gastrostomia endoscópica percutânea) à 4ª semana (alguns doentes não toleraram ou não foi conseguida uma colocação sustentável de PEG com tubo jejunal). O número de doentes em estudo foi reduzindo ao longo do tempo, seja por intolerância seja por falta de eficácia, e nalguns casos por o doente ou os cuidadores não serem capazes de lidar com a logística, que é pesada (necessidade de transporte dos sacos de gel refrigerados, necessidade de se deslocarem pelo menos uma vez por mês à farmácia do Hospital. No final do primeiro ano, apenas 61 dos 169 doentes que estavam em tratamento às 4 semanas se mantinham em tratamento com Duodopa. É por esta razão que os resultados <i>per protocol</i> são tão bons, e até melhoram a partir das doze semanas de tratamento: é porque só se mantêm em tratamento os doentes que efetivamente melhoram. E nos que melhoram e toleram o tratamento, esta melhoria parece de facto ser significativa e persistente. O problema é que ao contrário da cirurgia de estimulação cerebral profunda, em que conhecemos os critérios restritos que permitem um maior sucesso do tratamento, restringido esta tecnologia a apenas</p> |

esses doentes, com a duodopa há ainda factores que desconhecemos e que modulam o prognóstico. Além disso, a Duodopa está também associada a um procedimento cirúrgico com alguns riscos, e a complicações técnicas frequentes, como é o caso do Kinking do tubo de jejunostomia.

Os resultados de eficácia ao tratamento, seja em diminuição das horas de Off, seja aumento de On sem discinésias incómodas, seja na melhoria da PDQ-39 (escala de qualidade de vida dos doentes com Doença de Parkinson) tem assim de ser equacionado considerando os doentes perdidos para follow up.

Para reapreciação dos resultados, ou se considera que apenas 61/189 se mantêm em tratamento ao fim de um ano, torna-se necessário avaliar os resultados de eficácia através de um modelo de imputação de dados em falta, de acordo com as recomendações da EMA, seja através de metodologia LOCF ou melhor, MMRM.

No que diz respeito à segurança, o estudo aparenta ter identificado os problemas de segurança e intolerabilidade de forma sistemática, pelo que os resultados parecem robustos. Identificaram 87,5% de eventos adversos relacionados com o tratamento, dos quais cerca de 30% foram muito graves, outros 30% graves, e os restantes não graves, ficando patente que a maioria das reações adversas muito graves e graves ocorrem nos primeiros 6 meses de tratamento.

Trata-se de um tratamento com eficácia comprovada, e que alguns doentes toleram bem e com poucos efeitos adversos. Mesmo em doentes que sofreram reações adversas graves, a maioria prefere manter o tratamento após a primeira reação adversa grave (e por vezes também após a segunda). Ao fim de 2 anos, como demonstra o ensaio, muitos doentes acabam por abandonar o tratamento. No entanto, a análise benefício-risco mantém se positiva a favor do benefício, relativamente aos “Melhores Cuidados de Suporte”, visto que não há comparador para o seu uso como acima discutido.

Saliente-se que este VTA só é válido para centros diferenciados no tratamento de doentes em estadió avançado, que tenham em simultâneo um departamento de gastroenterologia com treino na colocação de tubo jejunal por gastrostomia percutânea. Os efeitos adversos relacionados com a técnica e com os dispositivos são a parte mais significativa da morbilidade associada ao tratamento, e como tal só uma instituição com neurologia dedicada e gastroenterologia dedicada deverão poder efetuar esta tecnologia em saúde.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

| | |
|-----------------------------|--|
| Termos de comparação | Levodopa + carbidopa vs terapêutica standard |
| Tipo de análise | Análise de custo-efetividade e custo-utilidade |

**Vantagem
económica**

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado <hospitalar> foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Gouveia, M. e Borges, M.(2012). Estudo de Avaliação Económica para Processo de Avaliação Prévia de Duodopa no Tratamento da Doença de Parkinson. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro de estudos de Medicina Baseada na Evidência, Abril de 2012.
3. Odin, P. et al. (2011). Interim Results from an Ongoing, Long-Term, Open-Label, Efficacy and Safety Study of Levodopa/ Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease and Severe Motor Fluctuations. Apresentado no 15th Annual European Federation of Neurological Societies Congress, Budapeste, Hungria.