

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – LEVODOPA + CARBIDOPA

Medicamento		Titular de AIM
DUODOPA	Embalagem contendo 7 sacos de 100 ml de gel intestinal, doseados a 20 mg/ml + 5 mg/ml – 5135587	Solvay Pharmaceuticals GmbH

Data de indeferimento da autorização de utilização – 31-12-2010

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita - Alínea c) do Artigo 118º do D.L.176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Tratamento da doença de Parkinson de estado avançado, que responde à levodopa, com graves flutuações motoras e hiper-/discinesia, 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)

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A levodopa + carbidopa, em gel intestinal, apresenta valor terapêutico acrescentado, quando os doentes não têm indicação ou têm contra-indicação para cirurgia de estimulação cerebral profunda.

A levodopa + carbidopa, em gel intestinal, não demonstrou ser uma terapêutica custo-efectiva.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

Duodopa consiste numa associação de levodopa e carbidopa (ratio 4:1), num gel para a infusão intestinal contínua na doença de Parkinson em estadió avançado, com flutuações

motoras graves e hiper-/discinesia. A levodopa 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, a levodopa seria quase exclusivamente metabolizada perifericamente com efeitos adversos indesejáveis.

A terapêutica intestinal com Duodopa diminui as flutuações motoras e aumenta o tempo “ON” em doentes com doença de Parkinson em estadios avançados, que receberam tratamento com comprimidos com levodopa/inibidor da decarboxilase durante muitos anos. As flutuações motoras e as hiper-/discinésias diminuem devido ao facto de as concentrações plasmáticas de levodopa serem mantidas a um nível estável dentro do intervalo terapêutico individual. Os efeitos terapêuticos nas flutuações motoras e hiper-/discinésias são frequentemente alcançados no decorrer do primeiro dia de tratamento.

Em termos de absorção, Duodopa é administrado via um tubo inserido directamente no duodeno. A levodopa é absorvida rápida e eficazmente a partir do intestino, através de um sistema de transporte activo de aminoácidos. A levodopa, administrada sob a forma de Duodopa, possui a mesma disponibilidade que a levodopa fornecida sob a forma de comprimidos (81-98 %). A variação da concentração plasmática intra-individual é consideravelmente menor para o Duodopa, devido ao facto de ser administrado de forma contínua no intestino, em que a taxa de esvaziamento gástrico não tem qualquer influência na velocidade de absorção. Após a administração de uma dose elevada inicial (de manhã) de Duodopa, a concentração plasmática terapêutica de levodopa é alcançada em 10-30 minutos.

Em termos de distribuição, A levodopa é co-administrada com carbidopa, um inibidor da decarboxilase, que aumenta a

biodisponibilidade e diminui a depuração da levodopa. A depuração e o volume de distribuição da levodopa são de 0,3 l/hora/kg e a 0,9-1,6 l/kg, respectivamente, quando administrada juntamente com um inibidor da decarboxilase. A ligação da levodopa às proteínas no plasma é negligenciável.

Em termos de metabolismo e eliminação, a semi-vida de eliminação da levodopa é aproximadamente de 1-2 horas. A levodopa é metabolizada na totalidade e eliminada sob a forma de metabolitos; estes são excretados principalmente através da urina. São conhecidas quatro vias metabólicas, sendo a descarboxilação predominante quando a levodopa é administrada sem qualquer inibidor enzimático. Quando a levodopa é co-administrada com carbidopa, a enzima decarboxilase é inibida, tornando-se o metabolismo via catecol-O-metil-transferase (COMT) na via metabólica dominante.

Em termos da relação farmacocinética-farmacodinâmica, a diminuição das flutuações na concentração plasmática da levodopa reduz as flutuações na resposta ao tratamento. A dose de levodopa necessária varia consideravelmente na doença de Parkinson avançada, sendo importante que a dose seja ajustada individualmente com base na resposta clínica. Não se observou desenvolvimento de tolerância com Duodopa. Pelo contrário, muitos doentes, após um período de tratamento adequado com Duodopa, constataram que uma dose mais

baixa de levodopa proporciona uma resposta clínica satisfatória.

Os dados pré-clínicos revelaram que não há risco particular para o ser humano com base nos estudos convencionais sobre a segurança, farmacologia, toxicidade após administração repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva. Nos estudos sobre toxicidade reprodutiva, tanto a levodopa como a associação de carbidopa/levodopa provocaram malformações viscerais e esqueléticas em coelhos.

A hidrazina é um produto de degradação da carbidopa. Nos estudos animais, a hidrazina mostrou toxicidade sistémica, particularmente por exposição através de inalação. Estes estudos reportaram que a hidrazina é hepatotóxica, e apresenta toxicidade a nível do SNC (embora não descrita após tratamento oral, é genotóxica assim como carcinogénica).

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38123&tipo_doc=rcm

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO

1-6

Em doentes com graves flutuações motoras e hiper-/disquinesia, quando as combinações disponíveis da medicação antiparkinsoniana não proporcionaram resultados satisfatórios, existe valor terapêutico acrescentado (VTA) quando os doentes não têm indicação ou têm contra-indicação para cirurgia de estimulação

cerebral profunda. Este VTA só é válido para centros diferenciados no tratamento de doentes em estágio avançado, que tenham, em simultâneo, um departamento de gastroenterologia com treino na colocação de tubo jejunal por gastrostomia percutânea.

Dado o grau de incerteza em relação à segurança do procedimento, deve haver um registo nacional dos doentes a ser submetidos ao procedimento, com notificação de todas as complicações associadas ao tratamento com levodopa + carbidopa, quer medicamentosas, quer do procedimento.

Trata-se de um medicamento que cumpre uma lacuna terapêutica em doentes com doença de Parkinson e flutuações motoras graves sem indicação cirúrgica, pois não existe no nosso país a outra alternativa terapêutica - a apomorfina.

Deste modo, conclui-se pelo valor terapêutico acrescido do medicamento levodopa + carbidopa, na indicação avaliada.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O estudo de avaliação económica que suportou a avaliação fármaco-económica apresenta limitações importantes, resultantes de pressupostos assumidos que não foram considerados razoáveis, no cenário-base considerado. Simultaneamente, o rácio custo-effectividade incremental é bastante superior ao que é habitualmente aceite neste tipo de avaliações, não permitindo concluir pelo custo-effectividade do medicamento.

Deste modo, não ficou demonstrada a vantagem económica ou custo-efectividade do medicamento levodopa + carbidopa, na indicação avaliada.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 9 do art. 4.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Características do Medicamento Duodopa
2. New England Journal of Medicine, 2006, 355:896-908
3. Antonini A, 2007
4. Lundqvist C, 2007
5. Nutt JG, 2006
6. Odin P, 2005