

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LECIGON (LEVODOPA + CARBIDOPA + ENTACAPONA)

Tratamento da doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, quando as combinações orais disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/10/2023

Lecigon (Levodopa + Carbidopa + Entacapona)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Levodopa + Carbidopa + Entacapona

Nome do medicamento: Lecigon

Apresentação(ões): Cartucho 7 unidades – 47 ml, gel intestinal, 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml, nº registo 5817606

Titular da AIM: Lobsor Pharmaceuticals AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento da doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, quando as combinações orais disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lecigon (levodopa + carbidopa + entacapona) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, quando as combinações orais disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios.

Considerou-se a evidência inadequada para concluir sobre valor terapêutico acrescentado da levodopa + carbidopa + entacapona face aos comparadores. Contudo, concluiu-se sobre o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada na avaliação Farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Lecigon é inferior ao custo da terapêutica alternativa em pelo menos 10%.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença de Parkinson (DP) é a 2ª mais comum doença neurodegenerativa (depois da doença de Alzheimer), com uma taxa de incidência anual (considerando a mediana de idade padronizada) nos países desenvolvidos de 102 a 190/100 000 habitantes, com maior incidência nas pessoas com ≥ 65 anos. O aumento da esperança de vida pode explicar o maior risco de exposição e de vir a sofrer da doença de Parkinson, que se estima ser de 2% para os homens e 1-3% para as mulheres (dados estimados nos EUA para indivíduos com 40 anos de idade, considerando a taxa de risco correspondente). Tem sido documentado um aumento significativo da sua prevalência nas últimas três décadas. A prevalência ajustada de DP para a população portuguesa com idade ≥ 50 anos foi de 0,24%. O número total estimado de casos de DP na população portuguesa é de 180/100 000 habitantes. Do ponto de vista prognóstico, a doença de Parkinson, aumenta a mortalidade de doentes em 1,3 a 3,1x a da restante população, dependendo da gravidade e resposta terapêutica. A evolução da doença é bastante variável entre doentes mas podemos considerar que, em média, ao longo da primeira década após o diagnóstico, existe uma estabilidade clínica e resposta à terapêutica médica existente que permite uma boa capacidade funcional. Na chamada fase avançada da doença, pela progressão da mesma e pela incapacidade de garantir um efeito terapêutico estável, surgem queixas incapacitantes para as atividades diárias como flutuações motoras, discinesias e alterações posturais. Estas queixas surgem em até 50% dos casos entre os 5 e 7 de diagnóstico e com tendência a agravamento progressivo. A fisiopatologia da doença assenta numa interação genética-ambiente, estimando-se que cerca de 5% - 10% dos casos tenham causa genética monogénica. O diagnóstico é clínico, apoiado por investigação complementar adequada. A doença de Parkinson é uma situação frequente, que provoca grande diminuição da qualidade de vida dos doentes e acarreta custos sociais, familiares e económicos elevados.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação consiste numa associação de levodopa, carbidopa mono-hidratada e entacapona (rácio 4:1:4), num gel para perfusão intestinal contínua na doença de Parkinson em estado avançado, com flutuações motoras graves e hipercinesia/discinesia. De acordo com os conhecimentos atuais, os sintomas da doença de Parkinson estão relacionados com perda excessiva de dopamina no corpo estriado. A dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica. Levodopa é um precursor metabólico da dopamina que atravessa a barreira hematoencefálica e melhora os sintomas da doença. A levodopa é extensivamente metabolizada nos tecidos periféricos, pelo que apenas uma pequena quantidade de dose atinge o sistema nervoso central, quando esta é administrada sem um inibidor metabólico enzimático. Carbidopa 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. Quando a descarboxilação da levodopa é reduzida através da administração simultânea de um inibidor da descarboxilase, são necessárias quantidades muito menores de levodopa e a incidência de efeitos adversos como as náuseas pode diminuir. Quando a descarboxilase é inibida, a COMT passa a ser o via metabólica periférica dominante. A entacapona é um inibidor da COMT reversível, específico e de atuação principalmente periférica, concebido para administração concomitante com levodopa. A entacapona desacelera a depuração da levodopa da corrente sanguínea, resultando numa maior área sob a curva (AUC) no perfil farmacocinético da levodopa. Consequentemente, a resposta clínica a cada dose de levodopa é potenciada e prolongada. A perfusão intestinal de doses individualizadas de Lecigon mantém as concentrações plasmáticas de levodopa em níveis constantes dentro das janelas terapêuticas individuais. Em fases avançadas da doença, pelo número progressivamente reduzido de neurónios funcionantes nas áreas envolvidas e pela instabilidade de efeito terapêutico, os sintomas tornam-se muito instáveis e é necessário encontrar formas de conseguir estabilizar a estimulação dopaminérgica. O gel intestinal de levodopa/carbidopa tem indicação num grupo de doentes muito selecionado, com doença de Parkinson em fase avançada, em que a medicação oral não é suficiente e com contra-indicação para a cirurgia de Parkinson. A dose deve ser ajustada para garantir a obtenção de uma resposta clínica ideal individualmente para cada doente, o que significa maximizar o tempo funcional “ON” durante o dia, minimizando o número e a duração de episódios OFF (bradicinesia) e minimizando o tempo ON com discinesia incapacitante. Trata-se de um gel para administração intestinal contínua (administração pelo duodeno ou jejuno superior) através de uma bomba portátil.

O tratamento da DP deve ser individualizado e pode envolver a necessidade de uma equipa multidisciplinar. Não existem atualmente terapêuticas capazes de diminuir ou travar o processo neurodegenerativo (modificadoras do curso da doença), nem de substituir os neurónios perdidos (neuro-restauradoras). As intervenções terapêuticas atualmente disponíveis apenas têm a capacidade de melhorar os sintomas da doença, com eficácia notoriamente mais elevada nos sintomas motores. A levodopa (antiparkinsoniano, agente dopaminérgico) foi o primeiro fármaco usado eficazmente para o tratamento da DP e, mais de 50 anos após a sua introdução, permanece o mais eficaz no tratamento dos sintomas motores. A associação com um inibidor da descarboxilase periférica (benserazida ou carbidopa – o que já sucede nas atuais formulações disponíveis) são estratégias disponíveis para melhorar a farmacocinética da levodopa. As principais terapêuticas farmacológicas disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson em Portugal, para além da levodopa, são agonistas dopaminérgicos não-ergotamínicos, inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B), inibidores da catecolometiltransferase (COMT), anticolinérgicos e outros como a amantadina. As grandes estratégias terapêuticas para doentes em fases avançadas da doença são a cirurgia de estimulação cerebral profunda (cirurgia de Parkinson), a levodopa+carbidopa em administração intestinal contínua ou a perfusão subcutânea de apomorfina. É consensual na comunidade médica que a cirurgia é a melhor estratégia, mas há um número considerável de doente com contra-indicação para estes procedimentos.

A DP apresenta uma taxa de incidência anual nos países desenvolvidos de 102 a 190/100 000 habitantes, com maior incidência nas pessoas com ≥ 65 anos. O aumento da esperança de vida pode explicar o maior risco de exposição e de vir a sofrer da doença de Parkinson, que se estima ser de 2% para os homens e 1.3% para as mulheres (dados estimados nos EUA para indivíduos com 40 anos de idade, considerando a taxa de risco correspondente). A prevalência ajustada de DP para a população portuguesa com idade ≥ 50 anos foi de 0,24%. O número total estimado de casos de DP na população portuguesa é de 180/100 000 habitantes. Estima-se que 34% dos doentes apresentam DP avançada ou complexa.

Estimativa de 99 doentes tratados com levodopa + carbidopa em gel intestinal e apomorfina SC, os quais poderão ser potencialmente elegíveis para tratamento com Lecigon[®], num ano.

O período de tempo mínimo de duração da terapêutica para a avaliação das suas consequências, benefícios e riscos, deverá ser no mínimo de 3 meses. No entanto, sendo a Doença de Parkinson uma patologia crónica, o horizonte temporal corresponderá à expectativa de vida dos doentes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional de levodopa + carbidopa + entacapona na indicação “tratamento da doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, quando as combinações orais disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios.”

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Tratamento da doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, quando as combinações orais disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios.	Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Apomorfina para perfusão SC Levodopa+carbidopa em administração por sonda jejunal

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Levodopa + Carbidopa + Entacapona - Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel intestinal (47mL). A dose total/dia de Lecigon é composta por três doses ajustadas individualmente: dose da manhã em bólus, a dose de manutenção contínua e as doses extra em bólus. O tratamento é administrado habitualmente durante o período de vigília do doente. Lecigon pode ser administrado até 24 horas/dia, se indicado clinicamente. A dose máxima diária recomendada é de 100 ml (que corresponde a 2000 mg levodopa, 500 mg carbidopa mono-hidratada e 2000 mg de entacapona.
	Medicamento comparador	Apomorfina para perfusão SC – Dacepton 1 ml contém 5 mg de hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada (20mL). A dosagem ótima do hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada varia de pessoa para pessoa embora, quando é estabelecida, permaneça relativamente constante para cada doente. Recomenda-se que a dose diária total do hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada não exceda os 100 mg. Levodopa+carbidopa em administração por sonda jejunal - Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestinal (100mL). A dose total/dia é composta por três doses ajustadas individualmente: dose da manhã em bólus, a dose de manutenção contínua e as doses extra em bólus, administradas durante aproximadamente 16 horas. O tratamento é administrado habitualmente durante o período de vigília do doente. A dose máxima diária recomendada é de 200 ml.

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Exige a utilização de uma bomba para a administração e acompanhamento em ambiente hospitalar.
	Medicamento comparador	Exige a utilização de uma bomba para a administração e acompanhamento em ambiente hospitalar.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Flutuações motoras (UPDRS)*	7	crítica
Discinesia	7	crítica
Efeito nos Sintomas motores gerais	6	importante
Redução do <i>OFF-TIME</i>	8	crítica
Aumento do período <i>ON</i>	7	crítica
Atraso na progressão da doença	6	importante
Impacto nas atividades de vida diária	6	importante
Qualidade de vida	9	crítica
Mortalidade	9	crítica
Medidas de Segurança		
Reações adversas	6	importante
Reações adversas graves G3/4	8	crítica

Descontinuação da terapêutica por toxicidade	7	crítica
--	---	---------

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Ensaio clínico LSM-003**, que comparou a farmacocinética, a eficácia e a segurança de levodopa/carbidopa/entacapona em gel intestinal (LECIG) versus (vs.) levodopa/carbidopa em gel intestinal (LCIG), numa população de doentes com DP idiopática avançada;
- **Estudo observacional Öthman et al. (2021)**, que comparou a eficácia e a satisfação de utilização vs. LCIG;
- **Revisão sistemática da literatura (RSL) e análise de exequibilidade de comparação indireta.**

Estudos excluídos na avaliação:

- **Estudo observacional Öthman et al. (2021)**: excluído por se tratar de um estudo observacional, não adequado para avaliação comparativa de eficácia de acordo com a metodologia da CATS.

Estudos incluídos na avaliação:

Ensaio clínico LSM-003⁷

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado e aberto, com *cross-over* desenhado para avaliar a farmacocinética, a eficácia e segurança de LECIG, no tratamento de doentes com DP idiopática avançada. O estudo decorreu entre maio e julho de 2015, tendo sido conduzido num centro clínico localizado na Suécia.

Figure 1 Treatment Sequence

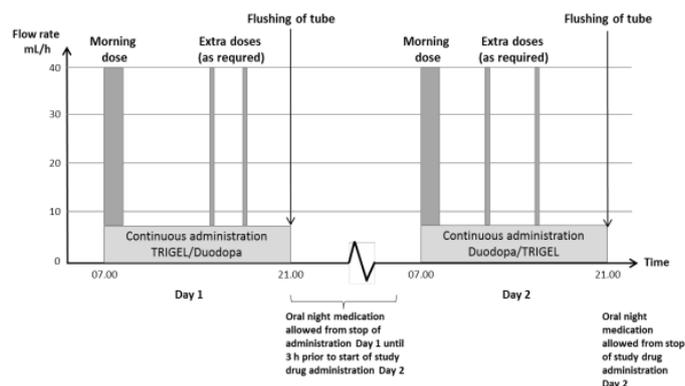


Figura1. Desenho do estudo. Fonte: Clinical Study Report

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram: doentes com idade ≥ 30 anos e um índice de massa corporal (IMC) de 17 a 30 kg/m², diagnosticados com DP idiopática avançada e em tratamento com LECIG há pelo menos 30 dias.

Os critérios de exclusão foram, entre outros, doentes com aumento das flutuações motoras sintomáticas nos 7 dias anteriores ao recrutamento do estudo e os doentes que necessitavam de uma dose diária de LCIG superior a 125 mL.

Aleatorização e ocultação

O estudo LSM-003 compreendeu um desenho cruzado, sendo os doentes aleatorizados na proporção de 1:1 para uma das 2 seqüências de tratamento distintas (LCIG-LECIG vs. LECIG-LCIG), recorrendo às seguintes formulações: LECIG: levodopa (20 mg/mL) + carbidopa (5 mg/mL) + entacapona (20 mg/mL); LCIG: levodopa (20 mg/mL) + carbidopa (5 mg/mL).

A aleatorização foi realizada através da geração de uma seqüência e de envelopes opacos com a seqüência de tratamento a realizar.

Os clínicos, doentes e investigadores envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação aos braços de tratamento (*open-label*).

Lecigon (Levodopa + Carbidopa + Entacapona)

Os avaliadores estiveram ocultados na análise interina.

Procedimentos

A dose de LCIG correspondeu à dose otimizada individualmente usada por cada doente previamente ao início do estudo, enquanto a dose de LECIG administrada correspondeu a 80% da dose correspondente de LCIG, administrada ao longo do dia.

Os dados da análise interina efetuada nos 5 doentes iniciais (coorte 1) levou à decisão de aumentar a dose matinal de LECIG para 90% da dose correspondente de LCIG nos restantes doentes (coorte 2).

Ambos os tratamentos foram administrados diariamente em 3 doses (manhã, manutenção contínua e doses extra conforme necessário) durante um período total de 14 horas, sendo permitido a toma posterior de medicação oral no período noturno.

Os fármacos foram administrados em 2 dias consecutivos distintos, tendo o 2^a fármaco da sequência sido administrado 24 horas após o início da administração do 1^o fármaco.

A recolha de sangue para a avaliação farmacocinética foi efetuada antes da administração do fármaco, a cada 30 minutos durante 3 horas, a cada hora até à paragem da administração (14 horas), após a limpeza do tubo da PEG-J e a cada 30 minutos nas 3 horas seguintes.

A avaliação da sintomatologia motora através da escala Treatment Response *Scale* (TRS) obedeceu à mesma calendarização e os dados de segurança foram recolhidos de forma contínua desde da administração inicial do 1^o tratamento até à visita de seguimento no final do estudo.

Outcomes

O objetivo primário do estudo consistiu na comparação da exposição sistémica à levodopa ajustada à dose após perfusão contínua de LECIG ou LCIG, através da medição da concentração plasmática de levodopa ajustada à dose pela área sobre a curva durante o período das 0h às 14h (*area under the curve*, AUC_{0-14h}/dose).

Lecigon (Levodopa + Carbidopa + Entacapona)

Os objetivos secundários incluíram a avaliação da variação intra-individual da concentração de levodopa, através do parâmetro farmacocinético do coeficiente de variação durante o estado de equilíbrio (CV3-14h), assim como a exposição sistêmica de carbidopa e de 3-O-methyldopa (3-OMD) ajustadas à dose, ambos através da AUC0-14h/dose. Adicionalmente, de forma exploratória, avaliou-se a sintomatologia parkinsónica através do instrumento *Treatment Response Scale* (TRS).

Os objetivos de segurança incluíram a incidência de eventos adversos (EA).

Análise estatística

No início do estudo, foi estimada a necessidade de recrutar 15 doentes, assumindo um rácio de exposição ao tratamento de 1,25 para a dose ajustada de levodopa (AUC0-14h/dose) e um coeficiente de variação de 20%, aplicando um teste bilateral com um valor alfa de 5% e um poder estatístico de 80%.

No decorrer do estudo, após o tratamento dos 5 primeiros doentes, foi estimado um coeficiente de variabilidade de 13%, um valor que levou a reduzir o tamanho da amostra para 12 doentes, mantendo uma alta probabilidade de demonstrar superioridade de LECIG face a LCIG, com o mesmo poder estatístico e permitindo um coeficiente de variação de 15%, com um rácio de tratamento de 1,2.

Por motivos práticos, o estudo acabou por incluir 11 doentes, sendo verificado que este tamanho da amostra tinha um poder estatístico apropriado.

O objetivo principal do estudo foi analisado usando um modelo ANCOVA ajustado e o rácio da exposição ao tratamento de LECIG vs. LCIG foi calculado juntamente com o respetivo intervalo de confiança (IC) a 95% e valor-p.

O objetivo da análise inicial, seria demonstrar não-inferioridade de LECIG face a LCIG, o que aconteceria se o limite inferior do IC do rácio de exposição fosse superior à margem de não-inferioridade pré-especificada de 0,9. Caso esse valor fosse ultrapassado, poderia ser efetuado um teste de superioridade, sendo LECIG superior a LCIG se o limite inferior do IC do rácio de tratamento fosse superior a 1.

Lecigon (Levodopa + Carbidopa + Entacapona)

Os objetivos secundários foram comparados através de modelos multiplicativos ANOVA, de modo a estimar os rácios entre a exposição aos tratamentos e os respetivos IC a 95%.

Na avaliação com recurso à TRS, as pontuações médias foram comparadas estatisticamente através do teste *Wilcoxon's signed rank*.

Resultados

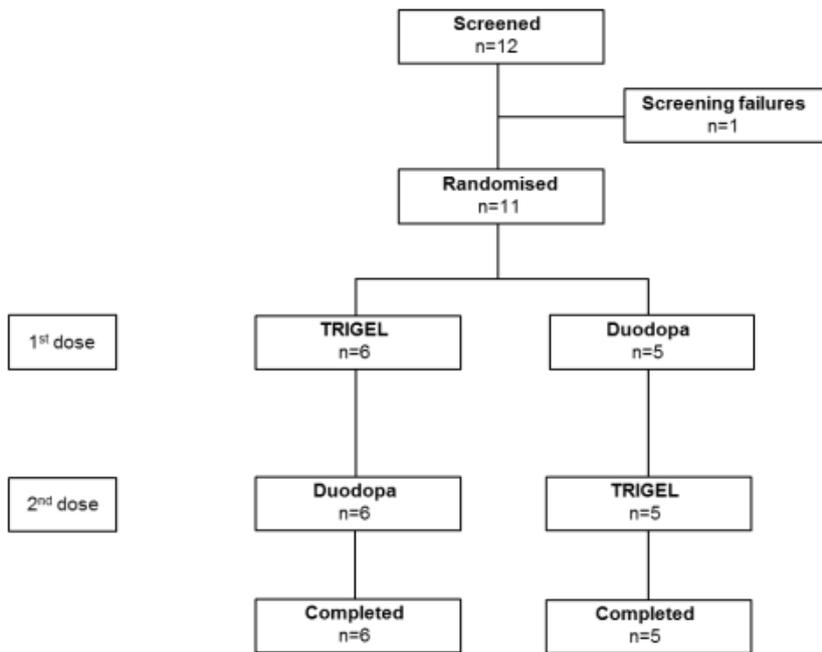
O primeiro doente foi randomizado em 18 de maio de 2015 e a última visita do último doente a 2 de julho de 2015.

O estudo LSM-003 recrutou inicialmente um total de 12 doentes. Um dos doentes não cumpriu os critérios de elegibilidade por ter um IMC fora dos limites considerados.

Foram incluídos 11 doentes, dos quais 6 foram aleatorizados para a sequência de tratamento LECIG-LCIG e 5 para a sequência inversa.

O conjunto de doentes recrutados foi dividido em 2 coortes com base na dose matinal de LECIG administrada: a coorte 1 (n=5) e a coorte 2 (n=6) receberam, respetivamente, 80% e 90% da dose correspondente de LCIG.

Figure 3 Patient Disposition



Source: EOT Table 14.1.1, EOT Table 14.1.2 Appendix 16.1.7.1 and Appendix 16.2.3.2

Figura 2. Disposição dos doentes no estudo. Fonte: Clinical Study Report

Características demográficas e clínicas dos doentes

Os doentes do estudo apresentavam uma idade mediana de 70 anos e eram na sua maioria do sexo masculino (63,6%). A duração média da DP desde o diagnóstico era de 15,8 anos.

Table 5 Demographic Data

		Total (n=11)
Age (years)	No. of obs.	11
	Mean (sd)	69.5 (4.0)
	Median	70.0
	Q1, Q3	66.0, 73.0
Duration of Parkinson's Disease (years)	Min, Max	63, 76
	No. of obs.	11
	Mean (sd)	15.8 (4.9)
	Median	14.3
Sex	Q1, Q3	12.0, 21.9
	Min, Max	8, 23
	No. of obs.	11
	Female	4 (36.4%)
Race	Male	7 (63.6%)
	No. of obs.	11
Weight (kg)	White	11 (100.0%)
	No. of obs.	11
	Mean (sd)	74.1 (15.1)
Height (cm)	Median	73.3
	Q1, Q3	59.9, 83.5
	Min, Max	51, 99
	No. of obs.	11
	Mean (sd)	176.2 (8.8)
BMI (kg/m ²)	Median	179.0
	Q1, Q3	167.0, 183.0
	Min, Max	163, 190
	No. of obs.	11
	Mean (sd)	23.7 (3.1)
	Median	23.2
	Q1, Q3	21.4, 26.3
	Min, Max	18, 29

Source: EOT Table 14.1.7 and EOT Table 14.1.10

Figura 3. Características demográficas dos doentes incluídos no ensaio LSM-003. Fonte: Clinical Study Report

Ao longo do período de perfusão, a exposição sistémica à levodopa (AUC_{0-14h}) não apresentou diferenças significativas entre os tratamentos LECIG e LCIG (rácio de 1,053; IC 95%: 0,947 a 1,171), ainda que, com a administração de doses de LECIG 10% a 20% inferiores às doses correspondentes de LCIG. O ajuste dessa exposição à dose (AUC_{0-14h}/dose), objetivo primário do estudo, permitiu observar uma exposição à levodopa superior no tratamento com LECIG relativamente a LCIG (40,6 vs. 29,4 h.ng/mL/mg, respetivamente), correspondendo a um rácio de 1,382 (IC 95%: 1,264 a 1,511, p=<0.0001), alcançando assim o limite de superioridade pré-especificado. Verificou-se um valor de coeficiente de variação (CV) superior no tratamento com LECIG (13,8%) quando comparado com LCIG (10,6%), implicando uma variação da concentração plasmática deste fármaco superior no tratamento com LECIG (rácio de 1,296; IC 95%: 1,106 a 1,520). Ao longo do tempo de perfusão dos tratamentos, observou-se uma menor exposição sistémica à carbidopa no tratamento com LECIG quando comparado com LCIG

(rácio de 0,898; IC 95%: 0,814 a 0,989). O ajustamento da exposição sistémica à dose revelou uma exposição significativamente superior no tratamento com LECIG (22,1 h.ng/mL/mg) comparativamente a LCIG (18,8 h.ng/mL/mg). A comparação destes valores resulta num rácio de 1,178 (IC 95%: 1,075 a 1,291). O tratamento com LECIG esteve associado a uma menor exposição sistémica ao metabolito 3-OMD durante o período de perfusão, comparativamente a LCIG (rácio de 0,900; IC 95%: 0,818 a 0,991). O ajuste deste parâmetro à dose administrada revelou uma exposição superior associada ao tratamento com LECIG (155 h.ng/mL/mg) face a LCIG (131 h.ng/mL/mg), resultando num rácio de 1,181 (IC 95%: 1,074 a 1,299).

A sintomatologia motora foi avaliada através da escala TRS, uma escala numérica com 7 valores que varia entre os -3 pontos (indicativo de estado “off” severo) e os 3 pontos (indicativo de estado “on” com discinesia severa). O estado “off” foi definido como uma pontuação < -1 e os sintomas de discinesia como uma pontuação > 1, sendo o estado funcional “on” definido como uma pontuação entre -1 e 1.

Discinesia – 7 crítica

O tratamento com LECIG reduziu a proporção de tempo em discinesia para cerca de metade do observado com LCIG, no período das 14-17 horas (5,8% vs. 12,0%, respetivamente).

Redução do OFF-TIME – 8 - crítica

Na análise dos resultados ao longo do tempo da perfusão verificou-se que, no período inicial (0-3 horas), os doentes tratados com LECIG encontravam-se em estado “off” num maior intervalo de tempo comparativamente aos doentes tratados com LCIG (média de 28,8% vs. 8,6% do tempo, respetivamente). Esta diferença parece estar sobretudo relacionada com a coorte 1, a qual recebeu inicialmente uma dose de LECIG correspondente a 80% da dose de LCIG e para a qual se verifica uma média de tempo em estado “off” de 39,8% e 5,5%, respetivamente. Esta diferença diminuiu consideravelmente na coorte 2, na qual a dose de LECIG foi aumentada para 90% do correspondente à dose de LCIG, observando-se uma média de tempo em “off” de 19,6% e 11,3%, respetivamente.

Aumento do período ON – 7-crítica

Relativamente ao período de estado de equilíbrio (3-14 horas), o tempo funcional “on” foi similar entre tratamentos (91,7% com LECIG vs. 91,0% com LCIG), verificando-se o mesmo para o período de tempo das 14-17 horas (90,8% com LECIG vs. 88,0% com LCIG).

Table 20 Summary of Treatment Response Scale (ON/OFF Effect)

	Time Period	TRIGEL			Duodopa		
		OFF ^a Mean % of time	Functional ON ^b Mean % of time	Dyskinesia ^c Mean % of time	OFF ^a Mean % of time	Functional ON ^b Mean % of time	Dyskinesia ^c Mean % of time
All Patients	0-3 h	28.8	68.1	3.1	8.6	89.8	1.6
	3-14 h	0.9	91.7	7.4	0.0	91.0	9.0
	14-17 h	3.5	90.8	5.8	0.0	88.0	12.0
Cohort 1	0-3 h	39.8	60.2	0.0	5.5	94.5	0.0
	3-14 h	0.1	99.9	0.0	0.0	100.0	0.0
	14-17 h	0.0	100.0	0.0	0.0	93.6	6.4
Cohort 2	0-3 h	19.6	74.7	5.7	11.3	85.9	2.9
	3-14 h	1.5	84.9	13.6	0.0	83.5	16.5
	14-17 h	6.4	83.1	10.6	0.0	83.3	16.7

^a OFF: Troublesome OFF state, interferes with function and/or causes meaningful discomfort (Score <-1).
^b Functional ON: Near normal motor state, does not interfere with function or cause meaningful discomfort (-1 ≤ Score ≤ 1).
^c Dyskinesia: Troublesome dyskinesia, interferes with function and/or causes meaningful discomfort (Score >1).
Calculation excludes all data after intake of night medication.

Source: EOT Table 14.2.46

Figura 4. Avaliação da escala de resposta ao tratamento (efeito on/off) no ensaio LSM-003. Fonte: Clinical Study Report

Resultados de segurança comparada:

A análise de segurança incluiu os doentes (n=11) que receberam, pelo menos, uma dose de qualquer um dos tratamentos administrados. A administração dos fármacos foi efetuada durante um período de 14 horas em todos os doentes, estando o tratamento com LECIG associado a uma dose média numericamente inferior de levodopa e carbidopa (875,1 mg e 218,8 mg, respetivamente) comparativamente ao tratamento com LCIG (1142,2 mg e 285,5 mg, respetivamente).

No total, foram reportados 10 EA por 6 doentes (55%) após o tratamento com LECIG e 6 EA por 2 doentes (18%) após o tratamento com LCIG.

Table 21 Summary of Adverse Events

	TRIGEL (n=11)	Duodopa (n=11)
Total number of unique AEs	8	5
Total number of AEs	10	6
Total number of patients with at least one AE	6 (55%)	2 (18%)
Total number of unique AEs related to Study drug	3	2
Total number of AEs related to Study drug	3	3
Total number of patients with at least one related AE to Study drug	3 (27%)	1 (9%)
Total number of unique AEs related to Study drug pump	0	0
Total number of AEs related to Study drug pump	0	0
Total number of patients with at least one related AE to Study drug pump	0 (0%)	0 (0%)
Total number of unique AEs related to study procedure	4	5
Total number of AEs related to study procedure	6	6
Total number of patients with at least one related AE to study procedure	3 (27%)	2 (18%)
Total number of unique SAEs	0	0
Total number of SAEs	0	0
Total number of patients with at least one SAE	0 (0%)	0 (0%)
Total number of patients with at least one AE leading to discontinuation	0 (0%)	0 (0%)
Unique AE = AE of a certain preferred term, counted only once within each patient and treatment. An AE was counted as related if relationship to study drug/study procedure was classified as possible or probable.		

Source: EOT Table 14.3.1.1

Figura 5. Resumo dos eventos adversos. Fonte: Clinical Study Report

Reações adversas – 6 importante

O EA mais comum foi a cefaleia, manifestada por 3 doentes após o tratamento com LECIG e um doente após LCIG.

A incidência de EA relacionados com o fármaco e com o procedimento foi de 9% no tratamento com LECIG e 18% no tratamento com LCIG, não se registando qualquer EA relacionado especificamente com a bomba de perfusão.

Foram reportados um total de 8 EA de intensidade moderada por 3 doentes após LECIG e 2 doentes após LCIG, os restantes EA reportados foram de intensidade ligeira.

Reações adversas graves G3/4 - 8 crítica

Não foram reportados EA graves ao longo do estudo.

Lecigon (Levodopa + Carbidopa + Entacapona)

Descontinuação da terapêutica por toxicidade - 7 crítica

Durante o estudo, não foram reportados EA que conduziram à descontinuação do tratamento. Não ocorreram EA fatais.

Revisão sistemática da literatura⁸

A análise da viabilidade da realização de comparações indiretas foi efetuada com base na evidência identificada na RSL, tendo como objetivo a realização de uma meta-análise em rede (NMA).

A RSL foi conduzida em concordância com as recomendações estabelecidas pelo *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* e *NICE technology appraisal methods guide*, respeitando também as normas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). As pesquisas foram efetuadas em junho de 2022 e inquiriram as bases de dados bibliográficas MEDLINE[®], Embase[®] e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL[®]) através da plataforma OVID SP. Foram também revistos os dados publicados nos últimos três anos (2020-2022) nas principais conferências clínicas da especialidade, nomeadamente o *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, *World Congress of Parkinson's Disease and Related Disorders*, *International Conference AD/AP – Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Advances, Concepts and New Challenges* e *Congress of the European Academy of Neurology*.

A pesquisa e seleção da evidência foram efetuadas com base num conjunto de critérios de elegibilidade referentes à população, intervenção, comparadores, outcomes e desenho do estudo (PICOS).

Table 1: Eligibility criteria for study selection shown in the PICOS framework

PICOS	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> APD patients with severe motor fluctuation who did not respond to usual therapies 	<ul style="list-style-type: none"> Patients other than with APD
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Levodopa + Carbidopa + Entacapone intestinal gel or infusion Levodopa + Carbidopa infusion 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention other than those mentioned in inclusion criteria
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> Apomorphine infusion Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Comparators other than those mentioned in inclusion criteria
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy and Safety 	<ul style="list-style-type: none"> Outcomes other than those mentioned in the inclusion criteria
Study design	<ul style="list-style-type: none"> RCTs 	<ul style="list-style-type: none"> Study design other than RCT Observational studies Case reports Case series Animal studies Books, chapters, editorials, notes, comments, news, letters, and short surveys Other study designs not listed in the inclusion criteria
Language	<ul style="list-style-type: none"> English only 	<ul style="list-style-type: none"> Language other than English
Time	<ul style="list-style-type: none"> No time limit 	<ul style="list-style-type: none"> NA
Key: NA, Not applicable; RCTs, Randomised controlled trials		

Figura 12. Fonte: Systematic Literature Review Date submitted: 26th July 2022 version: 1.1

A estratégia de pesquisa incluiu, como população de interesse, os doentes com DP avançada com flutuações motoras severas que não responderam às terapêuticas usuais, assim como um conjunto de intervenções e comparadores de interesse e a ausência de restrições relativamente aos outcomes de eficácia e segurança recolhidos. A pesquisa inicial identificou um total de 1.213 citações. Após remoção das entradas duplicadas e posterior exclusão de citações com base na revisão do título, abstract e texto completo (quando necessário), foram selecionadas 10 publicações referentes a um total de 8 ensaios clínicos distintos (incluindo o ensaio LSM-003), que respeitavam os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os critérios em que se baseou a exclusão foram: o comparador (n=11); duplicação (n=4); intervenção (n=21); outcomes (n=16); população (n=15) e desenho do estudo (n=37). Não foram identificados estudos na literatura cinzenta.

O processo de identificação e seleção dos estudos foi realizado por dois revisores de forma independente, recorrendo a um terceiro revisor para mediar a resolução de eventuais discordâncias. Os ensaios clínicos elegíveis foram avaliados quanto à qualidade da evidência, através da análise do risco de viés associado com recurso aos trâmites propostos pelas guidelines “NICE Single Technology Appraisal”.

Figura 14. Fluxograma do processo de seleção dos estudos: revisão sistemática da literatura.

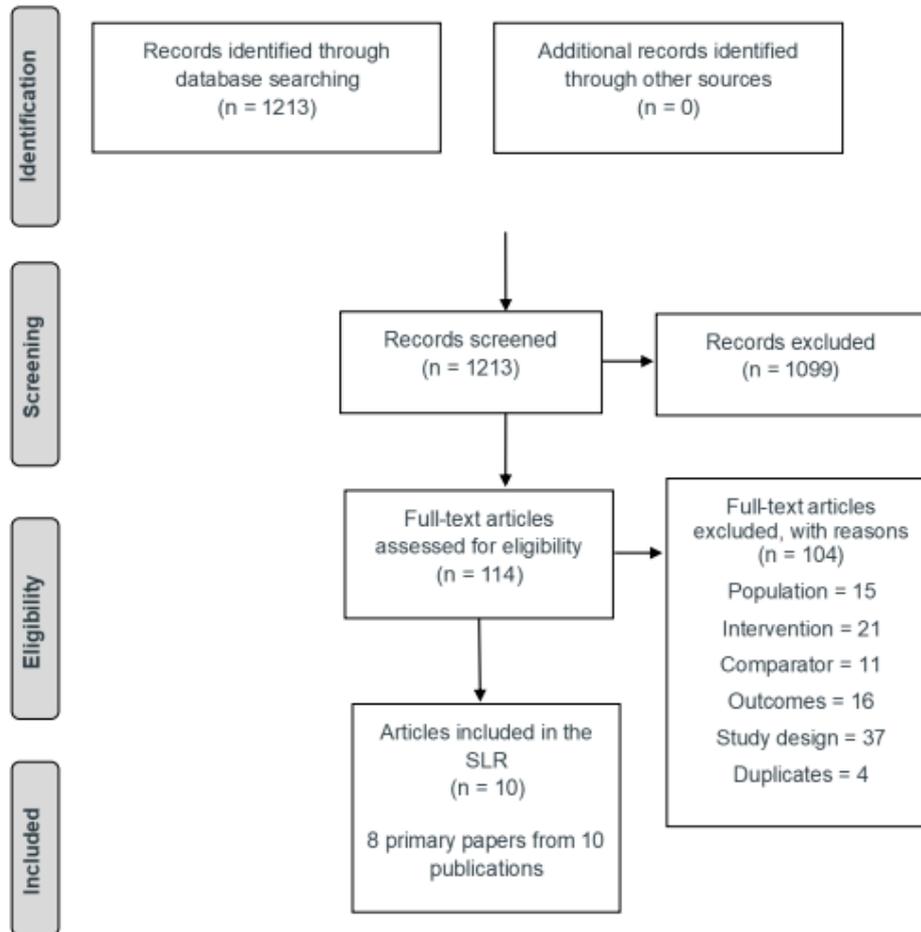


Figura 13. Fluxograma da seleção de estudos na RSL. Fonte: Systematic Literature Review Date submitted: 26th July 2022 version: 1.1

Foram incluídos 8 ensaios clínicos, 7 dos quais com dupla ocultação e 1 ensaio aberto. Três ensaios ocorreram no Estados Unidos, dois no Japão, um em França e um na Suécia. Um dos ensaios estudou uma população de vários países. Três eram de fase I, um de fase II, dois de fase III e um de fase IV. Sete ensaios tinham a apomorfina como comparador ativo. Um dos ensaios estudou LECIG e LCIG.

- **APOMORPHEE**, estudo randomizado, cruzado, duplamente cego, controlado por placebo, conduzido em 11 centros especializados em França. Os doentes em estudo apresentavam Doença de Parkinson com insónia moderada a grave e eram randomizados para um de dois tratamentos, apomorfina administrada por via subcutânea durante o período noturno (dose superior a 5 mg/h) ou placebo através de braços de tratamento paralelos ou por crossover. Cada período de tratamento incluía uma fase de titulação (10 noites) e uma fase

de dose fixa (7 noites). Após a fase de dose fixa os doentes entravam num período de washout em que a dose era gradualmente reduzida durante 3 noites e depois os doentes permaneciam 14 noites sem qualquer medicação. Após esse período os doentes eram submetidos a crossover para a sequência de tratamento seguinte.

- **TOLEDO** (Katzenschlager et al. 2018), estudo randomizado, controlado por placebo, duplamente cego, multicêntrico, em que os doentes com Doença de Parkinson avançada foram recrutados em 23 hospitais europeus. Os doentes eram randomizados na razão de 1:1 para receber apomorfina na dose de 3–8 mg/h ou placebo (solução salina) para perfusão durante 12 semanas. Após completar as 12 semanas da fase de dupla ocultação, os doentes elegíveis podiam entrar na fase de estudo aberto com a duração de 52 semanas.

- **Senek et al. 2017**, descreve um estudo randomizado de crossover, aberto, em doentes com DP avançada. Os doentes randomizados recebiam LECIG seguido de LCIG ou LCIG seguido de LECIG. A duração da perfusão era de 14 horas, e a duração do estudo de dois dias.

- **Nomoto et al. 2015**, estudou a eficácia e segurança da apomorfina subcutânea comparativamente com placebo num estudo de fase II, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, de grupo paralelo, conduzido no Japão em doentes com DP avançada. O estudo incluía 3 fases: fase de pré-tratamento, fase de titulação e fase de dose múltipla. Durante a fase de titulação os doentes eram randomizados na razão de 2:1 para receber apomorfina subcutânea ou placebo, em três administrações com 2 horas de intervalo.

- **Hattori et al. 2014**, estudo de fase III, duplamente cego, controlado por placebo, que decorreu no Japão em doentes com DP avançada com flutuações motoras apesar da titulação individualizada do tratamento. Este estudo compreendia 3 fases: fase aberta de titulação e escalação de dose seguida de uma fase aberta em ambulatório com duração de 12 semanas e uma fase de crossover. Na fase de crossover os doentes eram alocados para o grupo A (apomorfina subcutânea seguida de placebo) ou ao grupo B (placebo seguido de apomorfina subcutânea) durante 4 semanas.

- **Pfeiffer et al. 2007**, descreve um estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos em doentes com DP avançada. Os doentes recebiam uma única dose eficaz de apomorfina subcutânea ou placebo.

- **Pahwa et al. 2007**, descreve um estudo randomizado, controlado por placebo, duplamente cego com crossover, que avaliou a eficácia e segurança da apomorfina subcutânea, no tratamento dos períodos off, em doentes naïve com DP avançada, nos Estados Unidos. Na fase de crossover os doentes eram alocados para receber uma dose única de 4 mg de apomorfina subcutânea seguida de placebo ou placebo seguido de apomorfina subcutânea.
- **Dewey et al. 2001**, descreve um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, que avaliou a segurança e eficácia do cloridrato de apomorfina subcutânea administrada durante 4 semanas *versus* placebo.

Características clinico-demográficas na baseline

A idade mediana variou entre os 57,7 e 71,2 anos e, com exceção de Nomoto et al. (2015), as populações compreendiam uma maior proporção de homens.

Table 6: Baseline characteristics (age, weight, gender, and ethnicity)

Author Year	Study arms		Age	Weight	Gender		Ethnicity
	Intervention/Comparator	Sample size (N)	Mean (SD) Mean [SEM]	Mean (SD)	Male, n (%)	Female, n (%)	n (%)
Pfeiffer 2007 (18)	Apomorphine, typical dose	19	64 [2.1]	NR	15 (78.9)	4 (21.5)	Hispanic: 19 (100)
	Placebo at typical dose	13	66.9 [3]	NR	8 (61.5)	5 (38.5)	Caucasian: 11 (84.6) Hispanic: 1 (7.7) Asian: 1 (7.7)
	Apomorphine, typical dose + 0.2 ml greater dose (APO+2)	16	65.7 [2.3]	NR	10 (62.5)	6 (37.5)	Hispanic: 16 (100)
	Placebo at typical dose + 0.2 ml greater dose (PL+2)	14	66.2 [2.5]	NR	12 (85.7)	2 (14.3)	Caucasian: 14 (100)
	Pooled apomorphine [APO and (APO+2)]	35	64.8 [1.5]	NR	25 (71.4)	10 (28.6)	Hispanic: 35 (100)
	Pooled placebo [PL and (PL+2)]	27	66.5 [1.9]	NR	20 (74.1)	7 (25.9)	Caucasian: 25 (92.6) Hispanic: 1 (3.7) Asian: 1 (3.7)
Pahwa 2007 (19)	Placebo ----> Apomorphine	25	66.2 [1.8]	NR	14 (56)	11 (44)	White: 23 (92) Hispanic: 2 (8) Others: 0 (0)
	Apomorphine ----> Placebo	26	66 [1.67]	NR	16 (61.5)	10 (38.5)	White: 24 (92.3) Hispanic: 1 (3.8) Other: 1 (3.8)
Dewey 2001 (20)	Apomorphine hydrochloride	20	66 [2]	NR	NR	NR	NR
	Placebo	9	62 [4]	NR	NR	NR	NR
Katzenschlager 2018 (13)	Apomorphine	53	63.6 (9.3)	NR	34 (64.2)	19 (35.8)	NR
	Placebo	53	63 (8.3)	NR	32 (60.4)	21 (39.6)	NR
Hattori 2014 (17)	Placebo ----> Apomorphine	15	64.3 (10.9)	54.3 (14.5)	7 (46.7)	8 (53.3)	NR
	Apomorphine ----> Placebo	13	58.5 (9.9)	56.3 (13)	8 (61.5)	5 (38.5)	NR
De Cock 2022 (12)	Placebo ----> Apomorphine	21	63 (11)	NR	13 (65)	8 (35)	NR
	Apomorphine ----> Placebo	25	64.1 (7.3)	NR	14 (56)	11 (44)	NR

Figura 14. Características demográficas dos doentes na baseline. Fonte: Systematic Literature Review Date submitted: 26th July 2022 version: 1.1

As características da DP foram reportadas apenas em alguns dos estudos identificados e utilizando diferentes métodos de avaliação, nomeadamente através da escala HY, das pontuações na escala motora do *Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale* e da escala PDQ-8.

A maioria dos estudos identificados (6 de 8) reportaram a duração da DP desde o diagnóstico, tendo esta sido de 14 anos num estudo e entre os 9 e 12 anos nos restantes estudos.

Não foi apresentada evidência face ao comparador apomorfina, pela impossibilidade do estabelecimento de redes de evidência que permitissem comparações indiretas entre as intervenções consideradas.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não aplicável, uma vez que os *outcomes* primários e secundários do estudo LSM-003 não correspondem aos *outcomes* identificados na matriz inicial de avaliação como críticos ou importantes.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio analisado.

Tabela 3 - Avaliação do risco de viés dos ensaio LSM-003.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
LSM-003	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional levodopa + carbidopa + entacapona na indicação *“tratamento da doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, quando as combinações orais disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios.”*

Nesta perspectiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponderia ao ensaio LSM-003, que comparou o gel intestinal de levodopa + carbidopa + entacapona com o gel intestinal de levodopa + carbidopa.

Contudo, este ensaio teve como objetivo primário a comparação da exposição sistémica à levodopa, variação intra-individual da concentração de levodopa, sendo o *outcome* de sintomatologia parkinsónica apenas exploratório, e não permitindo conclusões comparativas. Como tal, não existe prova comparativa sobre os *outcomes* identificados como críticos ou importantes na matriz inicial de avaliação.

Em relação à comparação com a apomorfina, não foi submetida evidência comparativa.

Como tal, considerou-se a evidência inadequada para concluir sobre superioridade da levodopa + carbidopa + entacapona face aos comparadores. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional levodopa + carbidopa + entacapona na indicação *“tratamento da doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, quando as combinações orais disponíveis da medicação para a doença de Parkinson não proporcionaram resultados satisfatórios.”*

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponderia ao ensaio LSM-003, que comparou o gel intestinal de levodopa + carbidopa + entacapona com o gel intestinal de levodopa + carbidopa.

Contudo, este ensaio teve como objetivo primário a comparação da exposição sistémica à levodopa, variação intra-individual da concentração de levodopa, sendo o *outcome* de sintomatologia parkinsónica apenas exploratório, e não permitindo conclusões comparativas. Como tal, não existe prova comparativa sobre os *outcomes* identificados como críticos ou importantes na matriz inicial de avaliação.

Lecigon (Levodopa + Carbidopa + Entacapona)

Em relação à comparação com a apomorfina, não foi submetida evidência comparativa.

Como tal, considerou-se a evidência inadequada para concluir sobre valor terapêutico acrescentado da levodopa + carbidopa + entacapona face aos comparadores. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada na avaliação Farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Lecigon é inferior ao custo da terapêutica alternativa em pelo menos 10%.

11. Conclusões

O custo da terapêutica com o medicamento Lecigon é inferior ao custo da terapêutica alternativa em pelo menos 10%.

12. Referências bibliográficas

J. J. Ferreira, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a population-based study in Portugal. 2017 EAN

Alberto Ascherio, Michael A Schwarzschild. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention; www.thelancet.com/neurology Vol 15 November 2016

Susan H. Fox, MRCP, PhD, et al, International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease; Movement Disorders, Vol. 00, No. 00, 2018

Wenya Yang, et al, Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. npj Parkinson's Disease (2020) 15

Frouke A.P. Nijhuis, MD, et al, Translating Evidence to Advanced Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis; Movement Disorders, Vol. 36, No. 6, 2021

RCM Lecigon®

Clinical Study Report LSM-003 Study

A systematic literature review of levodopa-carbidopa-entacapone intestinal gel versus apomorphine infusion for the treatment of advanced Parkinson's disease, Systematic Literature Review Date submitted: 26th July 2022 Document version: 1.1

Mezin Öthman, Erik Widman, Ingela Nygren and Dag Nyholm, Initial Experience of the Levodopa–Entacapone–Carbidopa Intestinal Gel in Clinical Practice, J. Pers. Med. 2021, 11, 254.
<https://doi.org/10.3390/jpm11040254>

Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Lecigon® (levodopa/carbidopa/entacapona) no tratamento da doença de Parkinson de estado avançado com graves flutuações motoras e hipercinesia ou discinesia, Stada, Lda. 04 de agosto de 2022.

RCM dos medicamentos citados no RAFT