

Levodopa inhalada per al tractament de les fluctuacions motores episòdiques en pacients amb malaltia de Parkinson

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

11 de gener de 2023

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^ª de Andrés, Albert Boada, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Dani Ferrández, Núria Gutiérrez, M Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrideojos, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Oriol De Fàbregues-Boixar (Servei de Neurologia, Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron), Yaroslau Compta (Servei de Neurologia, Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital Clínic de Barcelona) i Berta Pascual (Servei de Neurologia, Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Agnès Montoya, Roser Vives, Daniel Gay i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Levodopa inhalada per al tractament de la malaltia de Parkinson. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2023.**

Alguns drets reservats

© 2023, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Pendent de correcció lingüística

URL:<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

Índex	3
1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	6
2.1. Descripció del problema de salut	6
2.2. Tractament de la malaltia	7
3. Àrea descriptiva del medicament	9
3.1. Mecanisme d'acció	10
3.2. Indicacions i data d'autorització	10
3.3. Posologia i forma d'administració	10
3.4. Utilització en poblacions especials	11
3.5. Dades farmacocinètiques	11
4. Evidència disponible	11
5. Avaluació de l'eficàcia	12
5.1. Assaigs clínics	12
6. Avaluació de la seguretat	19
6.1. Esdeveniments adversos (EA)	19
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	23
6.3. Pla de gestió de riscos	24
7. Validesa interna i aplicabilitat	25
8. Àrea econòmica	27
8.1. Cost del tractament / Cost incremental	27
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats	27
8.3. Estimació de l'impacte pressupostari incremental	29
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	31
Bibliografia	33

1. Punts clau

- La levodopa (L-DOPA) inhalada ha estat autoritzada per al tractament intermitent de les fluctuacions motores episòdiques (episodis OFF) en pacients adults amb malaltia de Parkinson (MP) que estan tractats amb L-DOPA i un inhibidor de la DOPA-descarboxilasa (IDDC). La seva administració és fa de forma intermitent, coincidint amb l'aparició d'episodis OFF.
- L'administració inhalada permet una absorció ràpida i que s'assoleixin concentracions plasmàtiques màximes d'L-DOPA uns 15-30 minuts més ràpid que amb la formulació oral d'L-DOPA/carbidopa 100 mg/25 mg.
- Les dades sobre l'eficàcia i seguretat de l'L-DOPA inhalada provenen de dos assajos clínics aleatoritzats (ACA) pivots amb cegament doble i comparats amb placebo (PBO), de 12 i 4 setmanes de durada. Addicionalment, es recolzen en dos estudis de suport sense cegament de 12 mesos de durada.
- Els pacients inclosos als ACA pivots tenien MP, estaven tractats amb medicació estable amb L-DOPA/IDDC, i tenien una mitjana de 63 anys aproximadament, amb una durada de la malaltia de 8 a 9 anys de mitjana. Estaven tractats amb L-DOPA des de feia 6,6 - 7,75 anys de mitjana. Al voltant d'un 75% dels pacients inclosos tenien una puntuació 2-2,5 en l'escala de Hoehn & Yarh i tenien períodes OFF \geq 2 hores diàries.
- La variable principal de l'ACA pivot de 12 setmanes va ser el canvi en la puntuació de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, que avalua aspectes motors, des dels valors predosis fins als 30 minuts post dosi. En l'ACA de 4 setmanes aquest canvi es va mesurar després de la dosi a partir de la mitjana de les mesures fetes entre els 10 i els 60 minuts després de la dosi. L'administració es feia quan es reconeixia l'episodi OFF en la visita de la setmana 12 o 4, mentre que la resta d'administracions diàries se les autoadministraven els pacients a demanda.
- Els resultats dels ACA pivots mostren una millora de 4 punts a la setmana 12 en l'escala UPDRS-III al grup tractament respecte a PBO per la dosi de 84 mg, i aquestes diferències van ser de fins a 7 punts en l'estudi de 4 setmanes.
- En l'ACA pivot de 12 setmanes, un 57% dels pacients amb la dosi de 84 mg d'L-DOPA van assolir i mantenir l'estat ON durant els 60 minuts posteriors a la dosi en comparació amb un 36% al grup PBO (variable secundària). En l'estudi de 4 setmanes, els resultats d'aquesta variable exploratòria van ser similars, i els pacients que va assolir l'estat ON van representar el 79% i el 36%, respectivament.
- Els principals problemes de seguretat observats en els estudis van ser relacionats amb la via d'administració — com la tos, les infeccions respiratòries de les vies altes i les alteracions del color de l'esput) — i amb esdeveniments adversos ja coneguts de l'L-DOPA — com les caigudes i les discinèsies —.
- Fins a dia d'avui no existeixen estudis de comparació directe amb altres fàrmacs estratègies de tractament dels episodis OFF en aquests pacients. Així mateix, manquen estudis en població molt envellida.

- El cost anual del tractament amb L-DOPA inhalada se situa entre 2.213,7 – 11.068,6 €, en funció de la dosi emprada, i és similar al del tractament amb apomorfinà subcutània intermitent (1.077,9 – 10.779,2 €).
- El seu finançament en el Sistema Nacional de Salut està restringit mitjançant visat a pacients amb MP tractats amb L-DOPA/IDDC en què no s'hagi aconseguit un control adequat de les fluctuacions motores després de l'administració d'altres alternatives terapèutiques orals com els ICOMT, IMAO-B o els agonistes dopaminèrgics, en els que el tractament amb apomorfinà no sigui una opció adequada pel seu perfil de tolerabilitat i quan els pacients tinguin una adequada funció respiratòria, siguin capaços de realitzar correctament la tècnica d'administració i de reconèixer el període OFF. L'L-DOPA inhalada ha de ser prescrita per especialistes en neurologia amb experiència en les fluctuacions motores de l'MP.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES

(CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La malaltia de Parkinson (MP) és un trastorn neurodegeneratiu i progressiu. Fisiològicament, es caracteritza per la degeneració de grups neuronals susceptibles, especialment els productors de la dopamina de la substància negra, juntament amb la presència característica de cossos i neurites de Lewy.¹⁻⁵

L'MP representa la segona malaltia neurodegenerativa més freqüent després de l'Alzheimer.² A Espanya, un 2% dels majors de 65 anys i un 4% dels majors de 85 anys pateixen MP.⁶ A Catalunya, prop de 29.000 persones estan diagnosticades d'MP.⁷ Entre els principals factors de risc associats a l'MP destaquen l'edat, els antecedents familiars i el sexe masculí, que presenta una prevalença lleugerament superior; mentre que entre els factors protectors destaca el tabaquisme, tot i que es desconeix el mecanisme. L'augment de l'esperança de vida, els avenços diagnòstics i terapèutics i una major sensibilització respecte a aquesta malaltia han contribuït a l'increment en la prevalença i incidència de l'MP en les darreres dècades i s'estima que el número d'afectats es duplicarà en els pròxims 20 anys i es triplicarà al 2050.⁶ Un estudi suggereix que aquest augment també podria estar relacionat amb els canvis en el consum de tabac.⁸

L'MP és la causa més freqüent de parkinsonisme, una síndrome caracteritzada per quatre signes cardinals: bradicinèsia, tremolor en repòs, rigidesa i inestabilitat postural. No sempre estan presents els quatre i la inestabilitat postural no es sol presentar a l'inici de l'MP, sinó en estadis avançats. La simptomatologia pot ser unilateral a l'inici de l'MP i quan progressa passa a manifestar-se bilateralment, si bé sovint conserva una asimetria consistent amb l'afectació unilateral inicial.^{1-3,5} A més dels símptomes cardinals de parkinsonisme, l'MP pot associar-se a altres símptomes motors a nivell craniofacial (hiponímia, disminució del parpelleig, etc.), visual (visió borrosa, etc.), musculoesquelètic (dystonia, mioclònia, etc.) i a diferents trastorns de la marxa. També s'associa amb diferents afeccions no motores: disfuncions cognitives/demència, psicosi i/o al·lucinacions, trastorns de l'humor i fatiga, alteracions sensitives i dermatològiques, disfunció autonòmica, olfactiva i/o gastrointestinal, etc.

El diagnòstic de l'MP és fonamentalment clínic i els criteris més utilitzats en el nostre entorn són els *UK-PDS brain bank criteria*, que requereixen la presència de bradicinèsia a més de qualsevol dels altres signes cardinals. També es poden utilitzar proves complementàries en casos de diagnòstic dubtós o per descartar una altra patologia, com la neuroimatge convencional que ajuda a descartar anormalitats estructurals o l'SPECT (tomografia computeritzada per emissió de fotó únic).^{1-3,5} D'entre totes aquestes proves, el NICE només recomana utilitzar l'SPECT en cas d'impossibilitat de diferenciar clínicament l'MP del tremolor essencial.⁹

L'MP té un curs clínic progressiu. La progressió de la patologia és variable i no hi ha signes que permetin predir el seu curs. L'escala de Hoehn i Yahr modificada permet descriure els diferents estadis de la malaltia¹:

Taula 1. Escala modificada de Hoehn & Yahr

Escala modificada de Hoehn & Yahr	
Estadi	
0	Sense signes de malaltia
1	Afectació unilateral
1,5	Afectació unilateral i axial
2	Afectació bilateral i axial sense alteració de l'equilibri
2,5	Afectació bilateral i axial amb afectació lleu de l'estabilitat postural
3	Afectació bilateral i axial amb inestabilitat postural. Aparició de trastorns de l'equilibri i afectació als reflexes posturals
4	Afectació bilateral amb inestabilitat postural important. Discapacitat greu, però encara pot caminar o parar sense ajuda
5	Pacient totalment dependent, que requereix cadira de rodes o en enllitat

En la majoria d'estudis, la mortalitat dels pacients amb MP és de 2 a 5 vegades superior a la de la població sense MP. La mitjana de supervivència oscil·la entre 6 i 22 anys, i l'edat i la demència s'associen a un major risc de mortalitat.¹

2.2. Tractament de la malaltia

Actualment l'objectiu del tractament és disminuir la simptomatologia i millorar la qualitat de vida del pacient. Els tractaments disponibles es poden classificar en tres grups: no farmacològic, farmacològic i cirurgia. El tractament **no farmacològic** es basa en exercici físic, fisioteràpia i rehabilitació, que poden millorar la funcionalitat. La cirurgia més freqüentment utilitzada en l'MP és l'estimulació cerebral profunda (ECP), que es reserva per a pacients amb símptomes no controlables amb la teràpia farmacològica. L'edat i el deteriorament cognitiu són factors limitants per a l'ECP.^{1,4,9}

El tractament **farmacològic** constitueix el tractament d'elecció per alleujar la simptomatologia (motora i no motora) associada a l'MP i es basa principalment en el restabliment dels nivells d'activitat dopaminèrgica cerebral. Tot i que no està ben establert el moment òptim per iniciar el tractament amb fàrmacs, les principals guies de pràctica clínica recomanen iniciar-los quan el pacient comença a tenir simptomatologia molesta, que interfereix en les activitats de la vida diària i/o que afecta la seva qualitat de vida.^{1,3}

Actualment hi ha tres grups de fàrmacs considerats de primera línia¹:

- **Levodopa** (L-DOPA), que s'associa sempre a un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (IDDC) (carbidopa o benserazida). Els IDDC inhibeixen el metabolisme de l'L-DOPA a dopamina (fàrmac actiu) als teixits perifèrics i així eviten els efectes adversos perifèrics de la dopamina i n'augmenten la seva concentració en el sistema nerviós central (SNC)
- **Agonistes dopaminèrgics** no ergòtics (pramipexol, ropinirol i rotigotina) i ergòtics (cabergolina i bromocriptina)
- **Inhibidors de la monoamino-oxidasa B** (IMAO-B) (rasagilina, selegilina i safinamida), que augmenten la concentració de dopamina inhibint la seva degradació.

A més, hi ha tres grups habitualment considerats de segona línia:

- **Inhibidors de la catecol-orto-metiltransferasa (ICOMT)** (entacapona, tolcapona i opicapona) que inhibeixen la degradació d'L-DOPA i n'augmenten la seva biodisponibilitat, sense afectar a les seves concentracions màximes.
- **Anticolinèrgics** (biperidí, prociclidina i trihexifenidil), que actuen contrarestant el desequilibri entre l'acetilcolina i la dopamina.
- **Amantadina**, que pel seu paper com a antagonista NMDA es recomana en el tractament de les discinèsies en MP avançada.

L'L-DOPA és un fàrmac fonamental en el tractament i control dels símptomes motors de l'MP. És el fàrmac amb més eficàcia a nivell de la reducció de la simptomatologia motora i és generalment ben tolerada. El principal inconvenient és que el seu ús a llarg termini s'associa amb l'aparició de diferents fluctuacions motores i de discinèsies (moviments hipercinètics involuntaris). Aquestes fluctuacions motores poden tenir relació temporal amb la dosi d'L-DOPA o no. En aquest context, es distingeixen dos períodes: quan la funció motora és normal (període ON, durant el qual el pacient és responsiu a L-DOPA, amb independència que puguin existir discinèsies) i quan és anormal (període OFF, caracteritzat per la manca de mobilitat [bradicinèsia o acinèsia, rigidesa]). Algunes de les fluctuacions motores relacionades amb el tractament són els fenòmens ON-OFF (canvis impredecibles entre períodes ON i OFF) o el deteriorament de final de dosi (*wearing off*, en el que els símptomes de l'MP reapareixen abans de rebre la següent dosi de fàrmac). Aquestes **fluctuacions motores** poden augmentar amb la progressió de l'MP i es calcula que afecten aproximadament un **40% dels pacients amb MP tractats amb L-DOPA al cap de 4-6 anys de tractament**, i fins al 70% passats 9 anys.¹⁰ Freqüentment requereix modificació de la dosi i/o la posologia d'L-DOPA o l'addició d'un altre fàrmac.

L'L-DOPA és el tractament recomanat per a l'inici del tractament, especialment en els pacients > 70-75 anys i/o amb simptomatologia motora rellevant.^{1-3,9} Es recomana iniciar amb dosis baixes i incrementar gradualment la dosi fins a la dosi mínima eficaç que es situa generalment entre els 300 i 400 mg/dia. En pacients < 70 anys o amb menys simptomatologia, es pot considerar l'inici amb agonistes dopaminèrgics o IMAO-B, amb la intenció d'endarrerir l'inici de l'L-DOPA, tot i que cal tenir en compte que a mitjà termini, la gran majoria de pacients necessitaran aquest fàrmac. D'entre els agonistes dopaminèrgics, es recomanen els no ergòtics (pramipexole, ropinirole i rotigotina) pel millor perfil de seguretat respecte dels ergòtics. Els IMAO-B són fàrmacs amb una eficàcia simptomàtica més baixa, però amb un millor perfil de seguretat, tot i que destaquen les possibles interaccions amb antidepressius tricíclics (ATC) i els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), habitualment utilitzats en aquests pacients.¹⁻⁴

Si després d'optimitzar la posologia i/o la dosificació de l'L-DOPA continuen apareixent fenòmens OFF sense discinèsies o amb discinèsies lleus, es recomana associar preferentment un agonista dopaminèrgic, un IMAO-B o un ICOMT. Tot i que els fàrmacs més utilitzats són els agonistes dopaminèrgics, degut a una possible eficàcia superior observada en comparacions indirectes⁹, no hi ha evidència suficient que permeti concloure quin és el fàrmac d'elecció en aquesta situació, i es recomana tenir en compte en cada cas les característiques i les necessitats del pacient així com el perfil d'eficàcia i seguretat de cada grup de fàrmacs.

Així mateix, el tractament d'un fenomen OFF es gestiona habitualment mitjançant l'administració oral d'una dosi programada o no programada d'L-DOPA. Aquesta s'associa a una variabilitat considerable en la resposta i pot requerir més d'1 hora per millorar la funció motora.¹¹

Altres teràpies farmacològiques més complexes que es poden utilitzar quan la resta de

tractaments no són adequats o en fases molt avançades de l'MP són la infusió intraduodenal d'L-DOPA (Duodopa®) o la infusió contínua d'apomorfina (agonista dopaminèrgic).^{1,2,4} L'**apomorfina subcutània** és l'únic fàrmac comercialitzat que reverteix ràpidament els períodes OFF, però no és àmpliament utilitzat ja que implica una injecció, medicació prèvia antiemètica i els efectes adversos, com els nòduls subcutanis i les alteracions psiquiàtriques, són freqüents.^{1,3,12}

En els darrers anys s'han desenvolupat noves formes farmacèutiques que modifiquen la farmacocinètica (com els comprimits d'alliberament controlat o bucodispersables, els pegats per a l'administració transdèrmica, o les infusions duodenals) i que incorporen diversos principis actius en un mateix comprimit (per exemple, levodopa / carbidopa / entacapona), facilitant el compliment de la pauta posològica.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 2. Característiques de la levodopa inhalada

Laboratori	Esteve
Presentacions	Inbrija® 33 mg, pols per a inhalació, càpsules dures
Excipients de declaració obligatòria	Midó de blat, propilenglicol
Codi ATC	N04BA01
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	05.12.2022
Condicions de dispensació	<p>Recepta mèdica. Finançament en el Sistema Nacional de Salut (SNS) restringit mitjançant visat a:</p> <p>Tractament intermitent de les fluctuacions motores episòdiques (períodes OFF) impredecibles en pacients adults amb MP tractats amb L-DOPA/IDDC en què:</p> <ul style="list-style-type: none"> - no s'hagi aconseguit un control adequat de les fluctuacions motores després de l'administració d'altres alternatives terapèutiques com els inhibidors de la catecol-amino-metiltransferasa (ICOMT), inhibidors de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) o els agonistes dopaminèrgics, - el tractament amb apomorfina no sigui una opció adequada pel seu perfil de tolerabilitat, - tinguin una adequada funció respiratòria i siguin capaços de realitzar correctament la tècnica d'administració i - siguin capaços de reconèixer el període OFF . <p>El tractament haurà de ser prescrit per especialistes en neurologia amb experiència en el tractament de pacients amb MP i fluctuacions motores.</p>

MP: Malaltia de Parkinson.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹³ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

L'L-DOPA és un precursor de la dopamina, capaç de creuar la barrera hematoencefàlica, on es converteix en dopamina al sistema nerviós central (SNC). S'administra com a teràpia substitutiva dopaminèrgica en l'MP.¹¹

Quan s'administra per via oral, s'associa a carbidopa o a benserazida, que inhibeixen la dopa-descarboxilasa extracerebral (IDDC), de manera que afavoreixen que l'L-DOPA només es transformi en dopamina a nivell de SNC.¹⁴

L'administració de l'L-DOPA inhalada ha d'anar acompanyada de l'administració oral de la combinació L-DOPA/IDDC, per tal d'afavorir el seu pas a SNC.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (19.09.2019)¹¹:

Tractament intermitent de les fluctuacions motores episòdiques (episodis OFF) en pacients adults amb MP tractats amb L-DOPA/IDDC.

FDA (21.12.2018)¹⁵:

Tractament intermitent dels episodis OFF en pacients adults amb MP tractats amb carbidopa/L-DOPA.

3.3. Posologia i forma d'administració

El pacient ha d'estar en tractament estable amb L-DOPA/IDDC i ser capaç de reconèixer els períodes OFF.

Taula 3. Posologia i forma d'administració

	Levodopa inhalada
Dosi inicial	66 mg (2 càpsules*) fins a 5 cops al dia
Ajust de dosi	--
Dosi màxima	330 mg (10 càpsules*) al dia
Forma d'administració	Via inhalatòria. Carregar 1 càpsula a l'inhalador, inspirar (s'escolta la càpsula girar) i aguantar la respiració durant 5 segons. Repetir el procés amb la segona càpsula.

* Cada càpsula conté 42 mg d'L-DOPA, que equival a una dosi alliberada de 33 mg.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹³ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Poblacions especials¹³

Pacients d'edat avançada	No cal ajustar la dosi per als pacients ≥ 65 anys. Les dades en pacients d'edat molt avançada (≥ 75 anys) són limitades.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència renal. Es recomana administrar el fàrmac amb precaució per a pacients amb malaltia renal greu.
Insuficiència hepàtica (IH)	No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica. Es recomana administrar el fàrmac amb precaució per a pacients amb malaltia hepàtica greu.
Embaràs i lactància	Les dades en embarassades són limitades. Estudis en animals han mostrat toxicitat reproductiva. No es recomana el seu ús durant l'embaràs ni en dones en edat fèrtil que no utilitzin anticonceptius.

3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració d'L-DOPA per via inhalatòria el pas a la circulació sistèmica és molt ràpid. Un cop al torrent sanguini, la distribució general, el metabolisme i l'excreció de levodopa no s'espera que sigui diferent en comparació amb l'administració oral.

La formulació inhalada assoleix la C_{max} 15-30 minuts més ràpid que amb la formulació oral d'L-DOPA/carbidopa 100 mg/25 mg. La biodisponibilitat relativa normalitzada de l'L-DOPA inhalada és del 88% (IC 90%: 80,3-96,4) en comparació amb una sola dosi oral de carbidopa/L-DOPA 25 mg/100 mg. La semivida d'eliminació és de 2,3 hores.

En estudis específics per avaluar la farmacocinètica en fumadors (estudi CVT-301-007) i subjectes asmàtics (CVT-301-008), no es van observar diferències rellevants.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de febrer de 2022. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de l'L-DOPA inhalada com a teràpia adjuvant dels períodes OFF de l'MP en pacients que reben tractament amb L-DOPA/IDDC prové de dos assaigs pivots fase III i IIb, d'un estudi d'extensió d'un d'ells i d'un assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense cegament.

Estudis pivot:

- **Estudi CVT-301-004**¹² (EudraCT 2015-005067-17): ACA multicèntric controlat amb placebo, amb cegament doble i 12 setmanes de durada.
- **Estudi CVT-301-003**¹⁶ (EudraCT 2012-005822-31): ACA multicèntric controlat amb placebo, amb cegament doble i 4 setmanes de durada.

Estudis de suport:

- **Estudi CVT-301-004E¹⁷** (EudraCT 2015-005626-19): estudi d'extensió de l'estudi CVT-301-004, en el que els pacients del grup placebo van ser aleatoritzats a rebre tractament amb L-DOPA (60 mg o 84 mg), amb cegament doble de la dosi, de 12 mesos de durada, per avaluar la seguretat a llarg termini.
- **Estudi CVT-301-005¹⁸** (EudraCT 2014-003799-22): ACA multicèntric sense cegament i de 12 mesos de durada per avaluar la seguretat respiratòria a llarg termini.

Adicionalment, l'estudi RPT-2202 va estudiar la seguretat, efectivitat i usabilitat del dispositiu en 27 pacients, 15 cuidadors i 15 professionals sanitaris i va identificar els riscos relacionats amb l'ús d'aquest.

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR¹¹ en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques dels assaigs principals

Les característiques principals dels estudis pivot de l'L-DOPA inhalada es poden consultar a la taula 5.

Taula 5. Característiques principals dels ACA d'L-DOPA inhalada en MP

Estudi	Disseny	Població	Durada	Tractament**	Variable principal
CVT-301-004	ACA fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • Adults ≥ 30 a ≤ 85 anys • MP amb puntuació 1-3 en l'EmH&Y • Tractament amb LD/IDDC* • Episodis OFF ≥ 2 h/dia 	12 set	Placebo (N=112) L-DOPA inh 60 mg [§] (N=113) L-DOPA inh 84 mg [£] (N=114)	Mitjana de canvi en la puntuació de l'escala UPDRS-III als 30 minuts després de la dosi respecte al valor predosi, a la setmana 12
CVT-301-003	ACA fase IIb, MC, CD, grups paral·lels (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • Adults ≥ 30 a ≤ 80 anys • MP amb puntuació 1-3 en l'EmH&Y • Tractament amb LD/IDDC* • Episodis OFF ≥ 2 h/dia 	4 set	Placebo (N=43) L-DOPA inh 60 mg [§] (2 set) seguit de L-DOPA inh 84 mg [£] (2 set) (N=43)	Mitjana de canvi en la puntuació de l'escala UPDRS-III als 10-60 minuts després de la dosi respecte al valor predosi, a la setmana 4. [#]

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **EmH&Y:** escala modificada de Hoehn & Yahr; **LD/IDDC:** levodopa/inhibidor de la dopa-descarboxilasa; **L-DOPA inh:** levodopa inhalada; **MC:** multicèntric; **MP:** Malaltia de Parkinson; **set:** setmanes; **UPDRS-III:** Unified Parkinson's Disease Rating Scale

* tractament estable amb levodopa/IDDC: dosi diària d'L-DOPA ≤ 1.600 mg dividida en més de 3 o 4 preses almenys 2 setmanes abans del període de cribratge. ** al llarg del document les dosis que es mostren corresponen a la dosi total administrada que correspon a dues 2 càpsules.

* Equivalent a una dosi alliberada de 48 mg; † Equivalent a una dosi alliberada de 66 mg.

calculat com la diferència entre el valor predosi i la mitjana dels valors postdosi mesurats en l'interval de temps de 10 minuts a 60 minuts

L'avaluació principal de l'eficàcia es va fer durant la visita a la setmana 12 o 4, segons l'estudi. El dia de la visita d'avaluació, el pacient s'havia de prendre la seva medicació oral habitual al matí. Durant la visita i quan tant el pacient com l'investigador reconeixien el període OFF, es va avaluar l'escala UPDRS-III i, seguidament es va administrar la dosi d'L-DOPA (o placebo) inhalada (2 càpsules per a tots els braços de tractament). Posteriorment es va avaluar la resposta fins als 60 minuts després de l'administració. La resta d'administracions diàries, al llarg del període de l'estudi, se les autoadministraven els pacients quan reconeixien l'episodi OFF, després d'haver estat entrenats per a utilitzar el dispositiu.

L'estudi CVT-301-004 limitava a 5 el nombre màxim d'autoadministracions diàries d'L-DOPA inhalada, mentre que CVT-301-003 en permetia fins a 3.

L'estudi CVT-301-004E és un estudi d'extensió de llarga durada de l'estudi CVT-301-004, amb cegament doble de la dosi i 12 mesos de durada, que va incloure un total de 312 pacients.

L'estudi CVT-301-005 és un ACA per avaluar la seguretat respiratòria de l'L-DOPA inhalada, multicèntric sense cegament i 12 mesos de durada, en pacients amb fins a 5 períodes OFF diaris. En aquest estudi, els pacients (N=398) es van assignar aleatòriament amb una ràtio 2:1 a rebre L-DOPA inhalada 84 mg o el tractament estàndard. Les valoracions d'eficàcia es van dur a terme només en els pacients assignats al grup de tractament amb L-DOPA inhalada.

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

Les variables utilitzades en els estudis pivots CVT-301-004 i CVT-301-003 es poden consultar a les taula 6.

Durant 3 dies abans de cada visita a la clínica, els pacients havien de registrar en un diari si es trobaven predominantment en estat ON o OFF durant les hores de vigília en intervals de 30 minuts. També havien d'especificar si durant l'estat ON tenien discinèsies i, si era així, si aquestes eren o no molestes.

Adicionalment, els pacients registraven al diari periòdicament la millora percebuda mitjançant l'escala *Patient Global Impression of Change* (vegeu taula següent).

Taula 6. Variables primàries utilitzades en els ACA pivots

	Variables primàries
CVT-301-004 (a la setmana 12)	Mitjana del canvi en la puntuació de l'escala <i>UPDRS-III</i> * als 30 minuts després de la dosi respecte al valor predosi, avaluada durant la visita de la setmana 12
CVT-301-003 (a la setmana 4)	Mitjana del canvi en la puntuació de l'escala <i>UPDRS-III</i> * als 10-60 minuts després de la dosi en la setmana 4 respecte al valor predosi, calculat com la diferència entre el valor predosi i la mitjana dels valors postdosi que es van mesurar als 10, 20, 30 i 60 minuts, avaluada durant la visita de la setmana 4.
	Variables secundàries
CVT-301-004 (a la setmana 12)	Responsiu ON: percentatge de pacients que assoleixen i mantenen l'estat ON durant els 60 minuts posteriors a la dosi, segons l'avaluació subjectiva de l'examinador, durant la visita de la setmana 12
	<i>UPDRS-III</i> * als 10 i als 20 minuts: mitjana del canvi en la puntuació de l'escala <i>UPDRS-III</i> als 10 i als 20 minuts després de la dosi respecte al valor predosi, avaluada durant la visita de la setmana 12.
	Escala PGI-C**: percentatge de pacients que milloren segons aquesta escala subjectiva.
	Mitjana de canvi en la durada total diària del temps OFF percebut pel pacient (diferències entre el valor basal i la mitjana dels <u>valors registrats al diari</u> durant els 3 dies previs a la visita de la setmana 12).
CVT-301-003 (a la setmana 4)	<i>UPDRS-III</i> * als 10-60 minuts en les setmanes 1 i 2: mitjana de canvis en la puntuació de l'escala <i>UPDRS-III</i> als 10-60 minuts després de la dosi en les setmanes 1 i 2 respecte al valor predosi, calculat com la diferència entre el valor predosi i la mitjana dels valors postdosi que es van mesurar als 10, 20, 30 i 60 minuts durant les visites de les setmanes 1 i 2 (variable predefinida).
	Responsiu ON: percentatge de pacients que assoleixen l'estat ON durant els 60 minuts posteriors a la dosi, segons l'avaluació subjectiva de l'examinador, durant la visita de la setmana 4 (variable exploratòria).
	Escala PGI-C**: percentatge de pacients que milloren segons aquesta escala subjectiva (variable exploratòria).
	Mitjana de canvis en la durada total diària del temps OFF percebut pel pacient (diferències entre el valor basal i la mitjana dels <u>valors registrats al diari</u> durant els 3 dies previs a la visita de la setmana 4) (variable exploratòria).
	Percentatge de pacients que assoleixen reduccions de l' <i>UPDRS-III</i> d'almenys 3, 6 i 11 punts en les avaluacions postdosi (variable exploratòria).

* L'*UPDRS* (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) és un qüestionari habitualment utilitzat en ACA per mesurar l'efecte dels fàrmacs en l'MP. Es valora mitjançant entrevista i exploració física. Comprèn 4 parts i la **part III** valora **aspectes motors** amb ítems de rangs entre 0-4, amb un total de 68 punts (199 punts per l'escala completa). Les puntuacions més altes indiquen un estadi més avançat de l'MP. Els aspectes motors que considera són: llenguatge, expressió facial, tremolor en repòs en membres superiors, tremolor en membres inferiors, tremolor d'acció o postural de les mans, rigidesa axial, rigidesa en membres superiors i inferiors, copejament dels dits, moviments alternants amb les mans, moviments ràpids alternants de membres superiors, agilitat dels membres inferiors, acció d'aixecar-se de la cadira, la postura, la marxa, l'estabilitat postural, i la bradicinèsia i hipocinèsia.

** La PGI-C Rating Scale (*Patient Global Impression of Change*) és una escala en la que el pacient valora els canvis de la seva malaltia amb el pas del temps en un rang de "1" (molt millorada) a "7" (molt empitjorada). El "4" significa "sense canvis", per tant 1-3 són puntuacions de millora.

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Les criteris de selecció de pacients van ser semblants en els dos assajos pivots.

Es van incloure pacients amb MP amb edat entre 30 i 85 anys, amb puntuació 1-3 en l'escala modificada de Hoehn & Yahr i tractament estable amb L-DOPA/IDDC, que tinguessin períodes OFF ≥ 2 hores diàries i una diferència $\geq 25\%$ entre les puntuacions UPDRS-III registrades als períodes ON i OFF. Es requeria que els pacients fossin capaços de reconèixer el període OFF i de manipular el dispositiu d'administració de l'L-DOPA inhalada. Addicionalment es requeria un volum espirat forçat en el primer segon (FEV1) $\geq 50-60\%$ i una relació FEV1/capacitat vital forçada (CVF) $\geq 60-75\%$ en el període ON. Es permetien els tractaments concomitants per a l'MP, excepte l'apomorfina subcutània, que no estava permesa.

Es van **excloure** els pacients amb discinèsies greus, cirurgia prèvia per a l'MP (o prevista durant el període d'estudi), símptomes psicòtics, MPOC, asma o altres malalties respiratòries cròniques en els darrers 5 anys i qualsevol altra contraindicació o incapacitat per realitzar l'espirometria rutinària.

Les principals característiques basals dels pacients inclosos als estudis CVT-301-004 i CVT-301-003 es mostren en la taula 7.

En ambdós estudis la majoria dels pacients inclosos van ser nord-americans i la resta europeus.

Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics

	CVT-301-004			CVT-301-003	
	Placebo N=112	L-DOPA inh 84 mg N=114	L-DOPA inh 60 mg N=113	Placebo N=43	L-DOPA inh 60-84 mg N=43
Homes, n (%)	86 (77,0)	83 (73,0)	80 (71,0)	32 (74,0)	25 (58,0)
Edat (anys), mitjana (DE)	62,6 (8,8)	63,5 (8,0)	63,9 (9,2)	62,7 (9,1)	62,0 (8,3)
Temps des del diagnòstic (mesos), mitjana (DE)	97,4 (54,1)	95,7 (16,3)	104,3 (56,4)	117,2 (48,0)	108 (46,0)
Durada del tractament amb L-DOPA (mesos), mitjana (DE)	81,6 (53,6)	75,0 (44,6)	84,8 (54,6)	95,1 (47,7)	91,5 (45,6)
Dosi diària mitjana d'L-DOPA (mg/dia), mitjana (DE)	841,4 (396,5)	818,6 (401,0)	822,7 (364,1)	852,91 (315,2)	686,63 (276,3)
Hoehn & Yahr modificat, n (%)					
Estadi 1	6 (5,4)	6 (5,3)	6 (5,3)	ND	ND
Estadi 1,5	4 (3,6)	5 (4,4)	4 (3,5)	2 (4,7)	1 (2,3)
Estadi 2	64 (57,1)	60 (52,6)	64 (56,6)	24 (55,8)	26 (60,5)
Estadi 2,5	20 (17,9)	28 (24,6)	21 (18,6)	11 (25,6)	9 (20,9)
Estadi 3	18 (16,1)	15 (13,2)	18 (15,9)	6 (14,0)	1 (16,3)
Puntuació UPDRS-III (durant ON), mitjana (DE)	16,1 (8,3)	14,9 (7,4)	15,8 (8,0)	18,9 (9,8)	16,2 (8,1)
Puntuació UPDRS-III (durant OFF), mitjana (DE)	35,4 (12,4)	33,0 (11,0)	35,0 (10,3)	36,2 (12,1)	19,2 (8,6)
Nombre d'episodis OFF diaris, mitjana (DE)	3,28 (1,1)	3,58 (1,1)	3,54 (1,2)	3,7 (1,0)	3,5 (1,1)
Durada (hores), mitjana (DE)	5,59 (2,3)	5,35 (2,3)	5,60 (1,9)	5,79 (1,8)	5,71 (2,2)
Discinèsies abans de la 1ra dosi*, n (%)	46 (41,1)	53 (46,5)	43 (38,1)	24 (55,8)	26 (60,5)
Tractament concomitant per l'MP, n (%)					
Agonistes dopaminèrgics	61 (54,0)	69 (61,0)	76 (67,0)	26 (61,0)	31 (72,0)
IMAO-B	43 (38,0)	45 (39,0)	34 (30,0)	14 (33,0)	23 (54,0)
ICOMT	15 (13,0)	17 (15,0)	19 (17,0)	17 (40,0)	17 (40,0)
Amantadina	22 (20,0)	23 (20,0)	25 (22,0)	13 (30,0)	16 (37,0)

DE: desviació estàndard; ICOMT: inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidor de la monoamino-oxidasa B; L-DOPA inh: levodopa inhalada; MP: malaltia de Parkinson; ND: no disponible; UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

* definit com a ≥ 1 h de discinèsia (problemàtica o no problemàtica) almenys 2 dies abans de l'aleatorització en l'estudi CVT-301-004. No es disposa de la definició exacta per a l'estudi CVT-301-003.

5.1.4. Resultats

En ambdós estudis els resultats mostren diferències estadísticament significatives entre L-DOPA inhalada i placebo en la variable principal (canvi en la UPDRS-III). Els resultats es presenten en la taula 8.

En l'estudi CVT-301-004 l'anàlisi estadística de les variables es va fer de forma jerarquizada, avaluant en primer lloc les diferències per a totes les variables entre placebo i la dosi alta (84 mg) seguint l'ordre en que es presenten les variables a les taules 8 (variable principal) i 9 (variables secundàries), i posteriorment per a la dosi baixa (60 mg).

Variables principals**Taula 8. Resultats de les variables principals dels ACA pivots d'L-DOPA inhalada en pacients amb MP**

Variables	CVT-301-004			CVT-301-003	
	Placebo N=112	L-DOPA inh 84 mg N=114	L-DOPA inh 60 mg N=113	Placebo N=43	L-DOPA inh 60- 84 mg N=43
Canvi en la UPDRS-III als 30 min. (set. 12), mitjana (DE)	- 5,91 (1,50)	- 9,83 (1,51)	- 8,98 (ND)		
Canvi en la UPDRS-III als 10-60 min. (set. 4) [#] , mitjana (DE)				- 3,07 (1,54)	- 10,02 (1,5)
Diferència vs. PBO (IC 95%) p	-	- 3,92 (-6,84; -1,00) p = 0,009	- 3,07 (- 5,99; - 0,16) p = 0,039*	-	- 6,95 (- 10,31; - 3,60) p < 0,001

DE: desviació estàndard; IC: interval de confiança; L-DOPA inh: levodopa inhalada; min: minuts; ND: no disponible; PBO: placebo; set.: setmana; UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, part III.

* Els resultats no es consideren estadísticament significatius a causa de l'anàlisi jeràrquica.

[#] calculat com la diferència entre el valor predosi i la mitjana dels valors postdosi mesurats en l'interval de temps de 10 minuts a 60 minuts.

Variables secundàries

La seqüència d'anàlisi jeràrquica preespecificada es va interrompre en la comparació de la dosi de 84 mg vs. PBO per a la variable de canvi en la UPDRS-II als 20 minuts atès que aquesta comparació no va ser estadísticament significativa. Per aquest motiu, la resta de comparacions en l'ordre jeràrquic establert no es poden considerar formalment com a estadísticament significatives. En aquest sentit, totes les comparacions per a la dosi baixa (60 mg), incloent-t'hi la variable principal, van quedar fora de l'anàlisi formal.

Taula 9. Resultats de les variables secundàries clau de l'assaig clínic CVT-301-004

CVT-301-004			
Variables*	Placebo N=112	L-DOPA inh 84 mg N=114	L-DOPA inh 60 mg N=113
Responsius ON**, %	36,1%	57,5%	55,6%
Diferència vs. PBO p	-	21,6% p = 0,003	19,5% p = 0,006***
Canvi en la UPDRS-III als 20 min. (set. 12), mitjana (DE)	- 6,49 (ND)	- 9,04 (ND)	- 8,47 (ND)
Diferència vs. PBO (IC 95%) p	-	- 2,55 (- 5,22; 0,13) p = 0,062	- 1,98 (- 4,65; 0,70) p = 0,70
Pacients amb millora segons PGI-C (puntuació 1-3)	46,4%	71,4%	61,6%
Diferència vs. PBO p	-	25,0% p < 0,001***	15,2% p = 0,026***
Canvi en la UPDRS-III als 10 min. (set. 12), mitjana	- 4,18	- 6,45	- 5,16
Diferència vs. PBO (IC 95%) p	-	- 2,26 (- 4,48; - 0,04) p = 0,046***	- 0,97 (- 3,19; 1,24) p = 0,387

CVT-301-004			
Variables*	Placebo N=112	L-DOPA inh 84 mg N=114	L-DOPA inh 60 mg N=113
Canvi en el temps OFF/dia (h), mitjana	- 0,48	- 0,47	- 0,58
Diferència vs. PBO (IC 95%)		- 0,01 (- 0,55; 0,56)	- 0,10 (- 0,66; 0,46)
p		p = 0,975	p = 0,722

DE: desviació estàndard; h: hores; IC: interval de confiança; L-DOPA inh: levodopa inhalada; min: minuts; PBO: placebo; PGI-C: Patient Global Impression of Change; set.: setmana; UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, part III.

* els resultats que es mostren seguint l'ordre de jerarquitzaçió establerta per a l'anàlisi estadística; ** Responsius ON: pacients que assoleixen i mantenen l'estat ON durant els 60 minuts posteriors a la dosi, segons l'avaluació subjectiva de l'examinador; *** Anàlisis estadístics no formals per haver-se interromput la seqüència d'anàlisi jeràrquica.

Taula 10. Resultats de les variables secundàries de l'assaig clínic CVT-301-003

CVT-301-003		
Variables	Placebo N=43	L-DOPA inh 60-84 mg N=43
Canvi en la UPDRS-III als 10-60 min. (set. 1) #, mitjana	- 5,30	- 9,90
Diferència vs. PBO (IC 95%)		- 4,60 (- 7,90; -1,30)
p		p = 0,007
Canvi en la UPDRS-III als 10-60 min. (set. 2) #, mitjana	- 3,5	- 10,2
Diferència vs. PBO (IC 95%)		- 6,6 (- 9,8; -3,4)
p		p < 0,001
Responsius ON*	36,1%	78,7%
Diferència vs. PBO		42,6%
p		NA
Canvi en el temps OFF/dia (h), mitjana	- 0,8	- 1,6
Diferència vs. PBO (IC 95%)		- 0,9 (-1,73; -0,02)
p		p = 0,045
Pacients amb millora segons PGI-C (puntuació 1-3)	46%	72%
Diferència vs. PBO (IC 95%)		26%
p		NA

h: hores; IC: interval de confiança; L-DOPA inh: levodopa inhalada; NA: no aplica; PBO: placebo; set: setmana; UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

* pacients que assoleixen l'estat ON durant els 60 minuts posteriors a la dosi, segons l'avaluació subjectiva de l'examinador.

calculat com la diferència entre el valor predosi i la mitjana dels valors postdosi en l'interval de temps de 10 minuts a 60 minuts.

Per a ambdós estudis els pacients varen utilitzar el dispositiu una mitjana de 2 vegades al dia i de manera similar en tots els grups.

Els resultats de l'anàlisi de subgrups mostren que la diferència respecte a PBO en el canvi de la puntuació UPDRS-III als 30 min després de la dosi a la setmana 12 (variable principal en l'estudi CVT-301-004) va ser consistent en tots els subgrups estudiats (edat, sexe, país, estadi de l'MP (segons escala Hoehn & Yahr), presència de discinèsies, dosi diària d'L-DOPA oral, mitjana diària de temps en període OFF i valors de l'espirometria basals pulmonar). En els pacients en estadis més greus de la malaltia (escala Hoehn & Yahr $\geq 2,5$ i els que tenen una mitjana de temps off al dia $\geq 4,5$ hores) es va observar un benefici més gran del tractament, tot i que la interacció no va ser estadísticament significativa.

Els resultats de L'estudi CVT-301-003 també van mostrar diferències estadísticament

significatives respecte PBO en el canvi en la puntuació de l'escala UPDRS-III als 10-60 minuts a la setmana 4 (variable principal), així com en les setmanes 1 i 2 (variables secundàries). Pel que fa a les variables exploratòries es van observar diferències a favor d'L-DOPA inhalada en les reduccions de la duració diària del temps OFF percebut pel pacient. També es va observar una proporció major de pacients responsius i que refereixen millores en l'escala PGI-C per al grup tractat amb L-DOPA inhalada en comparació amb el PBO.

Al final de la setmana 4, un 79% i un 33% dels pacients tractats amb L-DOPA inhalada i placebo respectivament van tenir reduccions de ≥ 6 punts en l'UPDRS-III als 30 minuts. Per a la reducció ≥ 11 punts els percentatges van ser d'un 58% i d'un 26% per al grup tractament i placebo respectivament.

En els estudis oberts amb seguiment a llarg termini (CVT-301-004E i CVT-301-005) es va observar que l'eficàcia es mantenia a les 52 setmanes.

Per últim, l'estudi RPT-2202 va posar de manifest que es requereix d'un entrenament per tal de familiaritzar-se amb el dispositiu.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

La seguretat i la tolerabilitat de l'L-DOPA inhalada ha estat avaluada durant el desenvolupament d'aquesta per al tractament de l'MP, a més de les dades disponibles fins al moment provinents de l'experiència post comercialització i de l'ampli coneixement que es té de la seguretat de l'L-DOPA oral.

El programa de desenvolupament va incloure un total de 1.103 subjectes dels quals 897 varen rebre almenys una dosi de levodopa inhalada (754 amb MP).

A la fitxa tècnica¹³ no hi ha cap reacció descrita com a molt freqüent ($\geq 1/10$); les descrites com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) són: discinèsia, infecció respiratòria de les vies altes, alteració del color de l'esput, alteració de la secreció nasal, irritació de gola, nàusees i vòmits, i caigudes.

En termes generals no es van observar diferències rellevants entre el tipus d'EA dels estudis de curta i llarga duració. S'observen diferències respecte a placebo per als EA relacionats amb el tracte respiratori, com tos i infeccions de les vies respiratòries altes, com a conseqüència de la via d'administració. Malgrat això, no s'han observat afectacions en la funció pulmonar.

6.1.1. EA més freqüents i EA d'especial interès

Els EA que apareixen amb una freqüència $\geq 2\%$ en els estudis pivots (de curta durada) en comparació amb placebo són presentats a la següent taula:

Taula 11. EA més freqüents en els estudis de curta durada

	Estudis pivot*	
	L-DOPA inh N = 270 n (%)	PBO N = 155 n (%)
Tos	37 (13,7)	3 (1,9)
Discinèsia	10 (3,7)	1 (0,6)
Infeccions del tracte respiratori superior	9 (3,3)	3 (1,9)
Irritació de la gola	9 (3,3)	1 (0,6)
Nàusees	9 (3,3)	3 (1,9)
Mareig	6 (2,2)	7 (4,5)

L-DOPA inh: levodopa inhalada; PBO: placebo;

* inclou els participants dels estudis CVT-301-004 i CVT-301-003

Els EA més freqüents en els estudis de suport (llarga durada) són presentats a la taula següent:

Taula 12. EA més freqüents en els estudis de llarga durada

	L-DOPA inh llarg termini*	Grup control (tractament estàndard)**
	N = 583 n (%)	N = 127 n (%)
Tos	80 (13,7)	1 (0,8)
Caigudes	56 (9,6)	7 (5,5)
Infeccions del tracte respiratori superior	32 (5,5)	3 (2,4)
Discinèsia	32 (5,5)	5 (3,9)
Irritació de la gola	20 (3,4)	0 (0,0)

L-DOPA inh: levodopa inhalada; ND: no disponible; PBO: placebo.

* inclou els pacients tractats amb L-DOPA inh dels estudis CVT-301-004E i CVT-301-005

** inclou pacients de l'estudi de suport CVT-301-005 assignats a la branca de tractament estàndard

Els EA més comuns relacionats amb el tractament i amb incidència superior en els pacients tractats amb L-DOPA inhalada van ser la tos, les discinèsies i les infeccions del tracte respiratori.

EA d'especial interès

Seguretat pulmonar

L'estudi CVT-301-005, sense cegament i de 12 mesos de durada, va tenir com a objectiu avaluar la seguretat de la dosi de 84 mg d'L-DOPA en pols per a inhalació en el tractament de fins a 5 episodis OFF al dia en comparació amb un grup control, que era tractat amb el tractament estàndard. L'estudi no va observar diferències clínicament rellevants en la funció pulmonar entre grups de tractament, avaluades mitjançant el FEV1, la FVC, la relació FEV1/FVC i la difusió de

monòxid de carboni (DLco).

Els resultats mostren que el tractament amb L-DOPA inhalada no té un efecte negatiu sobre la funció pulmonar, fins i tot en aquells pacients amb funcions pulmonars més baixes.

Hipotensió

La hipotensió és una reacció adversa àmpliament coneguda de l'L-DOPA oral. Les taxes d'incidència d'hipotensió durant els estudis es mostren en la taula següent:

Taula 13. Incidència d'hipotensió ortostàtica dels estudis pivot i de suport

	Estudis pivot*		Estudis de suport**	
	L-DOPA inh N = 270 n (%)	PBO N = 155 n (%)	L-DOPA inh N = 583 n (%)	Grup control*** N = 127 n (%)
Pacients-any	52,4	27,6	400,6	126,7
Hipotensió ortostàtica (incidència per 100 pacients-any)	3 (5,7)	1 (3,6)	14 (3,5)	4 (3,2)
Relacionada amb el tractament	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

Les dades es presenten com a taxa d'incidència (nº esdeveniments/ exposició al tractament en pacients-any] * 100) per 100 pacients-any

L-DOPA inh: levodopa inhalada; **PBO:** placebo.

* inclou els pacients dels estudis CVT-301-004 i CVT-301-003

** inclou els pacients tractats amb L-DOPA inh dels estudis CVT-301-004E i CVT-301-005

*** inclou els pacients de l'estudi de suport CVT-301-005 assignats a rebre el tractament estàndard

Respecte el mareig, que pot ser un símptoma d'hipotensió, la incidència va molt baixa i similar entre els grups de tractament.

Discinèsia

La incidència de discinèsia es mostra en les taules 11 i 12. Per altra banda, el nombre d'episodis de discinèsia aguda (discinèsia després del primer tractament amb L-DOPA inhalada) en els estudis pivot van ser 2 (0,7%) pel tractament i 1 (0,6%) pel placebo.

Potencial d'abús

La freqüència d'esdeveniments relacionats amb un potencial abús (com el mareig o les al·lucinacions) va similar entre el grups tractats amb el fàrmac i el placebo o grup control.

Fractures

En general, la incidència absoluta de fractures va ser baixa i la taxa d'incidència per 100 pacients-any als estudis de llarga durada va ser coherent amb el risc de fractures descrit pels pacients amb MP.

6.1.2. EA en poblacions especials

Pacients amb malalties pulmonars

L'estudi específic en pacients amb asma (CVT-301-008) va mostrar que es pot produir broncoespasme amb l'ús de la formulació inhalada. Els efectes en pacients amb altres malalties pulmonars, com la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) no han estat avaluats.

Edat avançada

En general, la incidència d'EA va ser similar en tots els grups d'edat. Tanmateix, alguns EA van ser lleugerament més freqüents entre els pacients ≥ 75 anys com la tos, les caigudes, les discinèsies i les infeccions del tracte respiratori superior. A més, els pacients d'aquest grup d'edat van presentar més freqüentment EA que van portar a la discontinuació.

6.1.3. Esdeveniments adversos greus

D'entre tots els pacients tractats amb L-DOPA inhalada (n= 705), es van enregistrar un total de 129 EA greus en 83 pacients (11,8%). La freqüència d'EA greus va ser similar en els grups tractats amb L-DOPA inhalada i els grups PBO (estudis 003 i 004, 3% per al grup L-DOPA inhalada i 2,6% per al PBO) i el grup de tractament estandard (estudi 005, 13% per al grup L-DOPA inhalada i 10,2% per al PBO). Els següents EA greus van ser descrits en > 1 pacient: artrosi (6 pacients), infecció del tracte urinari (5 pacients), fibril·lació auricular (5 pacients), protuberància de disc intervertebral (4 pacients), dolor toràcic, hernia inguinal, fractura del coll femoral, MP, fractura de maluc, deshidratació (cadascun en 3 pacients) i mal d'esquena, dispnea, obstrucció intestinal, ictus isquèmic, síncope, fractura de radi, angina de pit i idees suïcides (cadascun en 2 pacients).

6.1.4. Morts

Durant els estudis clínics es van produir dues morts: un pacient de l'estudi CVT-301-004 va morir per suïcidi, i un pacient de l'estudi CVT-301-005 va morir d'encefalopatia hipòxico-isquèmica posterior a ofegament. Els investigadors van considerar que cap dels dos esdeveniments tenien relació amb el tractament d'estudi.

6.1.5. Discontinuacions per esdeveniments adversos

En els estudis pivots, un 3,7% dels pacients tractats amb L-DOPA inhalada i un 3,3% dels tractats amb placebo van discontinuar l'estudi per causa d'un EA.

En els estudis a llarg termini, es van produir abandonaments deguts a EA en un 8,1%. D'entre tots els pacients tractats amb L-DOPA inhalada l'EA que va causar més freqüentment la discontinuació del tractament amb L-DOPA inhalada va ser la tos (n = 13 [1,8%]), mentre que no va haver-hi cap pacient en el grup PBO que discontinués per aquest motiu.

Altres EA que van implicar discontinuacions inclouen: al·lucinacions, irritació de gola (3 pacients en cada cas), bronquitis, discinèsia, dispnea, estat eufòric, irritació del tracte respiratori alt i visió borrosa (2 en cada cas), entre d'altres. Finalment, un pacient tractat amb L-DOPA inhalada va ser retirat de l'estudi per presentar resultats anormals en l'espirometria.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹³ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
- Glaucoma d'angle estret
- Feocromocitoma
- Administració simultània amb IMAO no selectiu
- Antecedents de síndrome neurolèptica maligne i/o rabdomiòlisi no traumàtica

Precaucions

- Broncospasme en pacients amb malalties pulmonars: la pols per a inhalació no es recomana en pacients amb asma, EPOC o altres malalties pulmonars cròniques subjacents degut al risc de broncospasme.
- Efectes sobre els SNC i trastorns mentals:
 - S'ha associat el tractament amb L-DOPA oral amb somnolència i episodis de son sobtats. Els pacients que han experimentat somnolència i/o un episodi d'aparició sobtada de son no han de conduir ni manipular màquines. A més, es pot considerar reduir la dosi o finalitzar la teràpia.
 - Les reduccions ràpides de dosi, la suspensió o els canvis del tractament dopaminèrgic de base poden donar lloc a una síndrome neurolèptica maligne.
 - L'inici o els canvis en el tractament amb L-DOPA poden provocar alteracions de l'estat mental i canvis del comportament, que poden arribar a ser greus amb comportament similar a la psicosis i suïcida. La combinació d'L-DOPA/IDDC i antipsicòtics podria empitjorar els símptomes d'ambdues malalties, especialment quan s'utilitzen antagonistes del receptor D2.
 - S'ha relacionat l'L-DOPA amb trastorns de control d'impulsos com ludopatia, augment de la libido, hipersexualitat, despeses o compres compulsives, afartaments de menjar o menjar compulsiu.
 - L'L-DOPA pot provocar discinèsia, pel que pot ser necessari considerar un ajust de la teràpia amb L-DOPA o amb altres medicaments utilitzats per al tractament de l'MP.
- Episodis isquèmics cardiovasculars: es recomana precaució en pacients amb malalties cardiovasculars greus i pacients amb antecedents d'infart de miocardi que presentin arítmies auriculars, nodals o ventriculars doncs s'han descrit trastorns del ritme cardíac amb levodopa oral.
- Úlcera pèptica: es recomana precaució en pacients amb antecedents d'úlcera pèptica atès el risc d'hemorràgia gastrointestinal superior descrit per a l'L-DOPA oral.
- Glaucoma: l'L-DOPA pot causar un augment de la pressió intraocular.

- **Melanoma:** estudis epidemiològics han relacionat l'MP amb un risc més elevat (de 2-6 a vegades més aprox.) de desenvolupar melanoma en comparació amb la població general. No hi ha evidència que indiqui si el risc és degut a la pròpia malaltia o a d'altres factors, com els tractaments farmacològics.
- **Proves de laboratori:** es poden produir alteracions que inclouen augments en les proves de funció hepàtica com la fosfatasa alcalina, AST, ALT, lactat deshidrogenasa (LDH) i bilirubina, nitrogen ureic sanguini, test de Coombs positiu, fals positiu de cossos cetònics en orina i fals negatiu en proves de glucosúria.
- **Hipotensió ortostàtica:** precaució quan s'administri conjuntament amb altres fàrmacs que poden produir hipotensió ortostàtica, com els antihipertensius.
- **Infecció respiratòria intercurrent:** les dades d'eficàcia i seguretat del tractament amb L-DOPA inhalada durant una infecció respiratòria són escasses.

Interaccions

- IMAO no selectius: ús concomitant contraindicat. L'administració s'ha d'interrompre al menys 14 dies abans d'iniciar el tractament amb L-DOPA.
- IMAO selectius: l'ús concomitant presenta risc d'hipotensió ortostàtica.
- Antagonistes del receptor D2 i isoniazida: possible reducció de l'eficàcia de l'L-DOPA.
- Antihipertensius: l'ús concomitant presenta risc d'hipotensió ortostàtica.
- Anticolinèrgics: l'ús concomitant pot empitjorar els trastorns motors involuntaris.
- ICOMT: l'ús concomitant de amb L-DOPA/IDDC pot augmentar la biodisponibilitat d'L-DOPA.
- Antidepressius tricíclics: l'ús concomitant d'L-DOPA/IDDC amb aquests rarament pot presentar risc d'hipotensió ortostàtica i discinèsia.
- Amantadina: l'ús concomitant pot augmentar la confusió, al·lucinacions, malsons, reaccions psicòtiques, problemes gastrointestinals i altres efectes adversos.
- Medicaments pulmonars locals o sistèmics: no s'ha estudiat.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos de l'L-DOPA no inclou cap risc important identificat. Com a risc potencial important s'ha identificat el broncoespasme en pacients amb MPOC. Es considera que manca informació del seu ús en pacients amb asma, MPOC i altres malalties cròniques pulmonars.

Es va establir que eren necessàries mesures de minimització de riscos en pacients amb asma, MPOC i altres malalties cròniques:

1. la fitxa tècnica i el prospecte del producte desaconsellen l'administració en aquesta població.
2. el medicament està subjecte a prescripció mèdica.
3. les mesures de farmacovigilància inclouen el seguiment d'EA i la revisió periòdica dels casos comunicats de broncoespasme, sibilàncies, asma, crisi asmàtica o dispnea.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els estudis que donen suport a l'autorització de l'L-DOPA inhalada en MP es consideren adequats, amb un disseny i una qualitat acceptables, un risc baix de biaix i un nivell d'evidència 1+ (segons els instruments proposats pel SIGN: assaig clínic ben realitzat amb poc risc de biaixos). L'aleatorització, el seguiment dels pacients, i el tipus de dades avaluades (*intention to treat* [ITT]) es consideren apropiats. L'emascament es considera apropiat, si bé es desconeix si el fet que el pacient identifiqués una menor durada del període OFF podria haver desemmascarat el tractament que rebia.

Es disposa de 2 estudis pivots de disseny similar que permeten el tractament de les dades conjuntes.

La guia de l'EMA sobre recerca en l'MP¹⁹ recomana que l'efecte dels nous fàrmacs en el control de les fluctuacions motores es faci comparant-lo amb el del tractament estàndard i/o un comparador actiu, i en aquest cas el comparador en ambdós estudis ha estat el placebo. No es disposa de comparacions directes ni indirectes respecte a altres tractaments de rescat pels episodis OFF en pacients amb MP tractats amb L-DOPA/IDDC oral, com l'apomorfina subcutània.

La durada de 12 setmanes de l'estudi pivot confirmatori es considera adequada i és d'acord a la guia. El període de criatge de 5 setmanes anterior a la primera administració es considera correcte, segons la recomanació de la guia, ja que permet establir les dosis de la medicació concomitant. L'*UPDRS-III*, eina utilitzada per a la valoració de la variable primària de l'estudi, és una escala acceptada i vàlida per a la valoració de les fluctuacions motores.

L'avaluació de la resposta mitjançant l'escala *UPDRS-III* es va dur a terme durant la visita de les 12 o 4 setmanes depenent de l'estudi, en la que es va esperar a l'aparició del fenomen OFF per administrar l'L-DOPA inhalada i mesurar la resposta posterior en diferents punts temporals preestablerts. Aquesta mesura en un entorn controlat assegura la uniformitat de la mesura però d'altra banda no reflecteix l'ús de la vida real. Tampoc es va establir una definició del que es considerava episodi OFF, quedant a criteri del pacient i l'avaluador.

Les característiques de la població inclosa en els dos estudis pivot (\bar{x} = 63,3 i 62,4 anys en l'assaig CVT-301-004 i CVT-301-003, respectivament, \bar{x} = 8-9 anys des del moment del diagnòstic, i \bar{x} = 6,6 – 7,75 anys de duració de tractament amb L-DOPA) suggereixen que la població podria no ser totalment representativa de la població del nostre entorn si tenim en compte que segons un informe del Catsalut, un 97% dels malalts amb MP debuten als 65 anys o més²⁰. Segons consta en l'EPAR, del total dels pacients tractats amb L-DOPA durant el desenvolupament clínic del fàrmac, només un 9% dels pacients tenia ≥ 75 anys, i manca informació de poblacions molt envellides (> 85 anys), tenint en compte l'envelliment de la població general i les característiques de la malaltia. Quant a l'estadi evolutiu, al voltant d'un 75% dels pacients inclosos tenien una puntuació 2-2,5 en l'escala de *Hoehn & Yahr*, que correspon a aquells pacients amb afectació bilateral i axial amb o sense alteracions de l'equilibri però sense inestabilitat postural al *pull-test* (prova de l'empenta), físicament independents, i capaços de reconèixer els períodes OFF i utilitzar el dispositiu correctament. A més, es van excloure pacients amb patologies més greus (discinèsia severa, símptomes psicòtics, malalties respiratòries cròniques, etc). Aquest fet pot limitar l'extrapolació dels resultats a poblacions de pacients en un estadi més avançat de la malaltia i pitjor estat funcional. La puntuació *UPDRS-III* prèvia a l'estudi en els períodes ON i OFF va ser similar entre grups, i destaca que el grup que rebria tractament

amb L-DOPA inhalada 60-84 mg de l'estudi CVT-301-003 presentava puntuacions menors pels períodes OFF en comparació amb la resta de grups i d'estudis.

Els resultats dels estudis mostren que l'L-DOPA inhalada, afegida a un règim d'L-DOPA/IDDC estable, aconsegueix reduccions més grans que placebo dels símptomes motors durant els episodis OFF dintre els 60 minuts posteriors a l'administració del fàrmac. Les reduccions observades en la puntuació de la part III de l'UPDRS es consideren clínicament rellevants (reduccions d'entre 4-7 punts es consideren diferències d'importància clínica moderada)^{21,22}. Els resultats quant a percentatge de responsius ON, PGI-C i les reduccions en les puntuacions d'UPDRS-III són consistents.

Malgrat els resultats positius observats en les mesures realitzades durant la visita d'avaluació, no es van poder observar millores en la durada del temps total OFF/dia enregistrat pels pacients durant els dies previs a la visita d'avaluació. Això podria ser degut a que el temps en OFF és mesurava per períodes (el pacient enregistrava cada mitja hora si es trobava en ON o en OFF). Aquesta mesura poc acurada pot haver fet que no es detectessin diferències petites però rellevants per al pacient. D'altra banda, tenint en compte el fet que els estudis van limitar a 3 (CVT-301-003) i 5 (CVT-301-004) les administracions diàries d'L-DOPA inhalada, que els pacients inclosos tenien de mitjana d'entre 3 i 4 episodis OFF al dia, i que quasi un 10% dels pacients inclosos en l'estudi CVT-301-004 van requerir ≥ 3 dosis/dia, és possible que alguns dels episodis OFF quedessin sense tractament.

Una altra limitació de l'evidència disponible de l'eficàcia de l'L-DOPA inhalada és el fet que, l'avaluació de la variable principal es va fer durant la visita, a la que el pacient acudia havent pres la seva dosi d'L-DOPA/IDDC de primera hora del matí i, per tant, els resultats no permeten avaluar l'eficàcia de l'L-DOPA inhalada en el tractament dels episodis OFF al despertar.

El benefici a llarg termini és desconegut. Tot i que els estudis de seguretat a llarg termini amb variables d'eficàcia exploratòries (estudis de suport CVT-301-004E, CVT-301-005) van mostrar que l'eficàcia es mantenia al llarg de 52 setmanes, aquests estudis no son comparats amb placebo.

En relació amb el dispositiu, tal i com conclou l'estudi RPT-2202, cal tenir en compte que es requereix d'una familiarització amb aquest i que els pacients inclosos als estudis principals van ser entrenats. També cal considerar que requereix que durant un episodi OFF el pacient pugui aguantar el dispositiu, fer una inspiració i aguantar la respiració durant 5 segons, i aquest fet pot limitar el seu ús en determinats pacients, com els pacients amb demència.

El perfil de seguretat de la levodopa inhalada és consistent amb el de la levodopa oral, i la tos va ser la principal reacció adversa com a conseqüència de l'ús de la via inhalatòria. Quant a les discinèsies, el tractament amb L-DOPA inhalada s'associa a un increment del nombre d'episodis no aguts de discinèsia en comparació amb el placebo, que en cap cas van ser greus. Tanmateix, cal considerar que els pacients amb discinèsies greus van ser exclosos de l'estudi.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A continuació es mostren els costos associats a levodopa inhalada i el seu principal comparador, l'apomorfina subcutània en injecció intermitent. Addicionalment, es mostra el cost de les alternatives disponibles i finançades pel Sistema Nacional de Salut per al tractament de l'MP avançada.

L'anàlisi únicament considera el preu per envàs, i no inclou els costos no farmacològics (dispositius, visites mèdiques o d'infermeria, procediments quirúrgics o hospitalitzacions), el cost dels tests farmacològics dels agents dopaminèrgics, o el cost de la medicació antiemètica concomitant.

Taula 14. Cost d'L-DOPA inhalada, els seus comparadors i altres tractaments per a l'MP avançada

	L-DOPA inhalada	Apomorfina subcutània intermitent (plomes)	Apomorfina subcutània contínua (bomba)		Gel de levodopa d'administració intestinal contínua
Presentació	Inbrija® 33 mg pols per a inhalació, càpsules dures	APO-go PEN® 10 mg/ml solució injectable, 5 plomes precarregades de 3 ml	APO-go PFS® 5 mg/ml solució per a perfusió, 5 xeringues precarregades de 10 ml	DACEPTON® 10 MG/ML solució injectable en cartutx EFG, 5 cartutxos de 3 ml	Duodopa® 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestinal, 7 cartutxos de 100 ml
Preu envàs[†]	278,98€	147,66 €	151,75 €	62,40 €	668,30 €
Dosi diària*	66 mg (2 càpsules) per dosi fins a 5 cops (màxim 330 mg/dia)	3 – 30 mg	3 – 85 mg**	3 – 85 mg**	640 – 2.000 mg
Cost dia	6,06€ - 30,33€	2,91 – 29,53 €	1,82 – 51,60 €	1,87 – 53,04 €	28,27 – 88,34 €
Cost tractament anual	2.213,7 – 11.068,6 €	1.077,9 – 10.779,2 €	664,7 – 18.832,2 €	683,3 – 19.359,6 €	11.151,1 – 34.847,1 €
Cost anual incremental[‡]	+1.548,9 € -7.763,5 €	+413,2 € -8.053,0 €	REF	+18,6 € +527,4 €	+10.486,4 € +16.014,9 €

[†]Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), desembre de 2022. Es considera el PVP + IVA - % deducció de facturació RDL 8/2010 (si s'escau). ‡Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador; signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

* Font: fitxa tècnica

** Font: fitxa tècnica i guia de la Sociedad Española de Neurología³

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

El laboratori (Esteve) ha presentat una estimació dels pacients amb MP candidats a rebre L-DOPA inhalada d'acord amb les dades de la població de Catalunya, la prevalença de l'MP a Catalunya i la proporció de pacients amb fluctuacions motores amb episodis ON/OFF tractats i ≥ 3 episodis OFF/dia amb L-DOPA/IDDC que requereixen tractament intermitent, ja sigui amb apomorfina subcutània o teràpies de segona línia.

Taula 155. Estimació de pacients candidats al tractament

		Any 1	Any 2	Any 3
Població catalana adulta ^a		6.343.909	6.358.310	6.372.743
Prevalença de l'MP ^b	3/1.000	19.032	19.075	19.118
Pacients en tractament ^c	78%	14.845	14.878	14.912
Pacients tractats amb L-DOPA ^d	63,8%	9.471	9.492	9.514
Pacients amb fluctuacions motores ^e	40%	3.788	3.797	3.806
Pacients amb episodis on-off amb necessitat de tractament intermitent ^f	36,4%	1.379	1.382	1.385
Pacients tractats amb apomorfina subcutània o altres teràpies de 2L o amb >3 episodis/dia i sense tractaments de rescat ^g	34,4%	474	475	476

^a Idescat. Estimacions de població 2022

^b Garcés, M. (2016). Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social (p. 56).

^c IQVIA. (2020). Estudio de mercado. Data on file. IQVIA.

^d de Fàbregues Nebot, O., Gironell Carreró, A., Rosselló Jiménez, D., & Regueras, E. (2017). Unidades de trastornos del movimiento y tratamiento de las fluctuaciones motoras de la enfermedad de Parkinson avanzada. Revista de Neurología, 65(09), 396. <https://doi.org/10.33588/rn.6509.2017106>

^e Ahlskog, J. E., & Muentner, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Movement Disorders, 16(3), 448–458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>

^f Santos-García, D., Macías, M., LLaneza, M., Fuster-Sanjurjo, L., Echarri-Piudo, A., Belmonte, S., & Blanco, S. (2010). Experiencia con la infusión continua de levodopa intraduodenal (Duodopa®) en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada en un hospital de segundo nivel asistencial. Neurología, 25(9), 536–543. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.07.018>

^g IQVIA. (2020). Estudio de mercado. Data on file. IQVIA.

2L: segona línia de tractament; **MP:** malaltia de Parkinson.

L'estimació feta pel laboratori, d'acord amb l'opinió d'experts clínics, assumeix que els pacients tractats amb L-DOPA inhalada provindrien principalment del grup de pacients que actualment no reben tractament de rescat o reben tractament no farmacològic (41%), dels tractats amb apomorfina subcutània (40%) i, en menor mesura, dels tractats amb bomba d'apomorfina (10%) i infusió intraduodenal d'L-DOPA (9%). Segons aquesta estimació i les dades dels registres de facturació del CatSalut per l'any 2021, la distribució de pacients entre les diferents alternatives seria la que es presenta a la taula 16a (escenari actual sense L-DOPA inhalada) i a la taula 16b (escenari potencial amb L-DOPA inhalada).

Taula 166a. Estimació de taxa de penetració d'L-DOPA inhalada (escenari actual)

Escenari sense L-DOPA inhalada	Any 1		Any 2		Any 3	
Apomorfina subcutània intermitent (plomes)	23%	110	23%	111	23%	111
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – APO-go[®]	23%	110	23%	110	23%	111
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – Dacepton[®]	7%	33	7%	33	7%	33
Gel d'L-DOPA d'administració intestinal contínua	35%	165	35%	165	35%	165
Pacients sense tractament de rescat	12%	56	12%	56	12%	56
L-DOPA inhalada	0%	0	0%	0	0%	0
Total		474		475		476

Taula 176b. Estimació de taxa de penetració d'L-DOPA inhalada (escenari potencial)

Escenari amb L-DOPA inhalada	Any 1		Any 2		Any 3	
Apomorfina subcutània intermitent (plomes)	14%	66	8%	40	5%	24
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – APO-go®	22%	105	21%	100	20%	95
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – Dacepton®	6%	31	6%	29	6%	28
Gel d'L-DOPA d'administració intestinal contínua	32%	150	29%	136	26%	124
Pacients sense tractament de rescat	7%	33	4%	20	2%	12
L-DOPA inhalada	19%	89	32%	150	41%	193
Total		474		475		476

8.3. Estimació de l'impacte pressupostari incremental

Es calcula l'impacte pressupostari incremental d'L-DOPA inhalada per un període temporal de 3 anys, assumint una durada crònica de tractament de totes les alternatives, que els tractaments s'inicien de manera progressiva durant l'any, els costos de la taula 14 i la distribució de pacients de les taules 16a i 16b.

Es presenta l'impacte en dues taules. A la primera (taula 17a), els costos de totes les alternatives s'han calculat assumint la dosi més baixa possible segons fitxa tècnica i a la segona (taula 17b) assumint la dosi màxima.

Taula 187a. Impacte pressupostari incremental (a dosis baixes)

Dosis baixes	Any 1		Any 2		Any 3	
	Escenari actual	Escenari potencial	Escenari actual	Escenari potencial	Escenari actual	Escenari potencial
Apomorfina subcutània intermitent (plomes)	59.355 €	35.616 €	169.069 €	87.171 €	279.033 €	118.174 €
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – APO-go®	36.600 €	34.772 €	104.251 €	97.304 €	172.057 €	156.844 €
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – Dacepton®	11.094 €	10.540 €	31.601 €	29.495 €	52.154 €	47.543 €
Gel d'L-DOPA d'administració intestinal contínua	846.025 €	769.942 €	2.409.837 €	2.120.032 €	3.977.198 €	3.348.114 €
Pacients sense tractament de rescat	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
L-DOPA inhalada	--	107.425 €	--	378.881 €	--	764.232 €
Despesa total	953.074 €	958.295 €	2.714.758 €	2.712.882 €	4.480.442 €	4.434.907 €
Impacte pressupostari incremental	+5.221 €		-1.876 €		-45.535 €	

Taula 197b. Impacte pressupostari incremental (a dosis altes)

Dosis altes	Any 1		Any 2		Any 3	
	Escenari actual	Escenari potencial	Escenari actual	Escenari potencial	Escenari actual	Escenari potencial
Apomorfina subcutània intermitent (plomes)	593.554	356.160	1.690.694	871.708	2.790.325	1.181.738
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – APO-go®	1.036.992	985.218	2.953.792	2.756.946	4.874.943	4.443.909
Apomorfina subcutània contínua (bomba) – Dacepton®	314.333	298.640	895.355	835.687	1.477.695	1.347.040
Gel d'L-DOPA d'administració intestinal contínua	2.643.827	2.406.068	7.530.739	6.625.099	12.428.745	10.462.857
Pacients sense tractament de rescat	0	0	0	0	0	0
L-DOPA inhalada	--	537.123	--	1.894.403	--	3.821.160
Despesa total	4.588.706	4.583.210	13.070.581	12.983.843	21.571.709	21.256.704
Impacte pressupostari incremental	-5.947 €		-86.737 €		-315.004 €	

Així, s'estima que l'L-DOPA inhalada podria generar un estalvi d'entre 42.190€ i 407.238€ en un període de tres anys, principalment a expenses de la reducció del nombre de tractaments amb gel d'L-DOPA d'administració intestinal contínua.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Protocol de diagnòstic i de tractament de la malaltia de Parkinson. Societat Catalana de Neurologia. 2016.¹

- En els pacients que presenten deteriorament de final de dosi sense discinèsies o amb discinèsies lleus es recomana afegir un agonista dopaminèrgic no ergòtic de semivida d'eliminació llarga. Aquests pacients també es poden beneficiar de l'ús de presentacions d'L-DOPA retard o associades a ICOMT i del fraccionament de la dosi de l'L-DOPA sense augmentar la dosi total. També recomana afegir un IMAO-B, afegir ICOMT o emprar la safinamida, que permet augmentar el temps ON sense increment de les discinèsies.
- Com a teràpia de rescat per tractar la severa immobilitat que es produeix en els períodes OFF es pot utilitzar l'apomorfina subcutània (xeringa o bolígraf injector).
- Les tècniques més sofisticades que requereixen d'un procediment complex actualment disponibles (estimulació cerebral profunda, Duodopa® i bomba d'infusió d'apomorfina) s'haurien de reservar per a pacients amb la malaltia avançada, discinèsies i fluctuacions en què han fracassat de manera consistent les estratègies farmacològiques.

Canadian guideline for Parkinson disease. Parkinson Canada. 2019.⁴

Es recomana per a pacients que presenten símptomes motors i malaltia avançada:

- Considerar els ICOMT (entacapona) i els IMAO (rasagilina) per a la reducció dels períodes OFF (nivell A).
- Considerar els agonistes dopaminèrgics (orals [pramipexol] o transdèrmics [rotigotina]) per al maneig de les complicacions motrius (nivell A).
- L-DOPA d'alliberació prolongada podria millorar el *wearing-off* (nivell C) i l'acinèsia nocturna (recomanació de bones pràctiques basades en l'experiència clínica del grup que desenvolupa les guies).
- Considerar infusions o injeccions subcutànies d'apomorfina per al tractament de complicacions motores greus (nivell C).
- Considerar el gel d'L-DOPA/carbidopa administrat mitjançant gastrostomia percutània per reduir els períodes OFF o la discinèsia (nivell C).
- Utilitzar amantandina per al tractament de la discinèsia (nivell A).

Guía oficial de pràctica clínica en Parkinson. Sociedad Española de Neurología. 2016.³

Els tractaments amb evidència suficient per al maneig i tractament de les complicacions motores i discinèsies són la infusió duodenal contínua d'L-DOPA, ICOMT (útils en la reducció del temps OFF), IMAO-B (útil en la reducció del temps OFF, de les fluctuacions motores i millora dels paràmetres motors) i l'amantadina (tractament de les discinèsies induïdes per L-DOPA).

A més, els agonistes dopaminèrgics no ergòtics juguen un doble paper: l'administració precoç prevé l'aparició de complicacions motores i retarda l'inici d'L-DOPA, i per altra banda, pot millorar aquestes complicacions en reduir el temps OFF i permetre reduccions de fins a un 30% de la dosi d'L-DOPA. La

injecció subcutània intermitent d'apomorfina és actualment l'únic tractament que de forma ràpida i efectiva reverteix els períodes OFF.

Parkinson's disease in adults. National Institute for Health and Care Excellence. 2017.⁹

Si es desenvolupen discinèsies i/o fluctuacions motores, cal derivar el pacient a l'atenció especialitzada i oferir agonistes dopaminèrgics, IMAO-B o ICOMT com a complement de l'L-DOPA per a pacients amb discinèsia/fluctuacions motores tot i una teràpia òptima, després d'avaluar:

- Circumstàncies clíniques individuals (simptomatologia, comorbiditats i riscos de la polifarmàcia).
- Les circumstàncies, les preferències, les necessitats i els objectius individuals de la persona.
- Els possibles beneficis i danys de les diferents classes de medicaments

En cas de de malaltia de Parkinson avançada el tractament pot incloure una injecció intermitent d'apomorfina i/o una infusió subcutània contínua d'apomorfina.

S'ha de considerar l'estimulació cerebral profunda en persones amb malaltia de Parkinson avançada els símptomes de les quals no estan controlats adequadament amb la millor teràpia mèdica possible.

Avaluacions per altres organismes

Taula 208. Recomanacions d'altres organismes sobre levodopa inhalada

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	No avaluat
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	No avaluat
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	No avaluat

Informe de posicionament terapèutic

Informe de Posicionamiento Terapéutico de levodopa inhalada (Inbrija®) para el tratamiento intermitente de las fluctuaciones motoras episódicas (episodios OFF) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (14.02.2023)

Conclou que l'L-DOPA inhalada és una opció terapèutica per al tractament intermitent de les fluctuacions motores episòdiques (períodes OFF) impredecibles en pacients adults amb MP tractats amb L-DOPA/IDDC en què no s'hagi aconseguit un control adequat de les fluctuacions motores, després de l'administració d'altres alternatives terapèutiques com els inhibidors de la catecol-amino-metiltransferasa (ICOMT), inhibidors de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) o els agonistes dopaminèrgics, en què apomorfina no sigui una opció adequada pel seu perfil de tolerabilitat i quan els pacients tinguin una funció respiratòria adequada, siguin capaços de realitzar correctament la tècnica d'administració i de reconèixer el període OFF.

Bibliografia

1. Societat Catalana de Neurologia: Diagnòstic i tractament de la malaltia de Parkinson; 2016 [Internet]. [citad 8 febrer 2022]. Disponible a: https://scneurologia.cat/wp-content/uploads/2019/02/Guia-Mèdica-de-Parkinson-de-la-Societat-Catalana-de-Neurologia_Actualització_2016-segona-edició_def.pdf
2. Federación Española de Párkinson, Sociedad Española de Neurología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Guía de actuación sobre la enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina [Internet]. [citad 8 febrer 2022]. Disponible a: https://www.esparkinson.es/wp-content/uploads/2019/07/FEP.CGCOF._SEN._SEMERGEN.-Guia-parkinson-profesionales.pdf
3. Sociedad Española de Neurología: Guía oficial de práctica clínica en Parkinson; 2016 [Internet]. [citad 8 febrer 2022]. Disponible a: http://getm.sen.es/pdf/2019/Guias_GETM_2016.pdf
4. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can. 2019;191:E989-1004.
5. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66:968-75.
6. Sociedad Española de Neurología. El número de afectados por la enfermedad de Parkinson se duplicará en 20 años y se triplicará en 2050 [Internet]. 2018 [citad 8 febrer 2022]. Disponible a: <http://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link238.pdf>
7. Prop de 29.000 persones estan diagnosticades de Parkinson a Catalunya - Sala de premsa. Generalitat de Catalunya [Internet]. [citad 8 març 2022]. Disponible a: <https://govern.cat/salaprensa/notes-premsa/403702/prop-de-29-000-persones-estan-diagnosticades-de-parkinson-a-catalunya>
8. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2017;124:901-5.
9. National Institute for Health and Care Excellence: Parkinson's disease in adults; 2017 [Internet]. [citad 8 febrer 2022]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease; 2010 [Internet]. [citad 8 febrer 2022]. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign113.pdf>
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Inbrija® (Levodopa inhalada). EMEA/H/C/004786/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); setembre 2019 [Internet]. [citad 15 febrer 2022]. Disponible a: www.ema.europa.eu/contact
12. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18:145-54.
13. Fitxa tècnica de Inbrija® (Levodopa inhalada). Acorda Therapeutics Ireland Limited. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); setembre 2019 [Internet]. [citad 9 gener 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inbrija-epar-product-information_es.pdf
14. Lewitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Mov Disord. 2015;30:64-72.
15. Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information INBRIJA® (levodopa inhalation powder). [Internet]. [citad 13 gener 2022]. p. 1-. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209184s000lbl.pdf
16. LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F, Saint-Hilaire M-H, Ellenbogen A, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31:1356-65.
17. Farbman ES, Waters CH, LeWitt PA, Rudzińska M, Klingler M, Lee A, et al. A 12-month, dose-level blinded safety and efficacy study of levodopa inhalation powder (CVT-301, Inbrija) in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2020;81:144-50.
18. Grosset DG, Dhall R, Gurevich T, Kassubek J, Poewe WH, Rascol O, et al. Inhaled levodopa in Parkinson's disease patients with OFF periods: A randomized 12-month pulmonary safety study. Parkinsonism Relat Disord. 2020;71:4-10.
19. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease; 2012 [Internet]. [citad 7 gener 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-parkinsons-disease_en-0.pdf
20. Servei Català de la Salut, Unitat d'Informació i Coneixement, Pla Director Sociosanitari (Catalunya). Persones amb malaltia de parkinson: Catalunya 2013-2017. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2019. (Informes breus;31/2019). [Internet]. Servei Català de la Salut; [citad 30 gener 2022]. Disponible a: <http://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/4061>
21. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified parkinson's disease rating scale. Arch Neurol. 2010;67:64-70.
22. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, et al. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21:1421-6.