

INFORME DE EVALUACIÓN

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONA

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

Fecha de elaboración: **Marzo 2005**

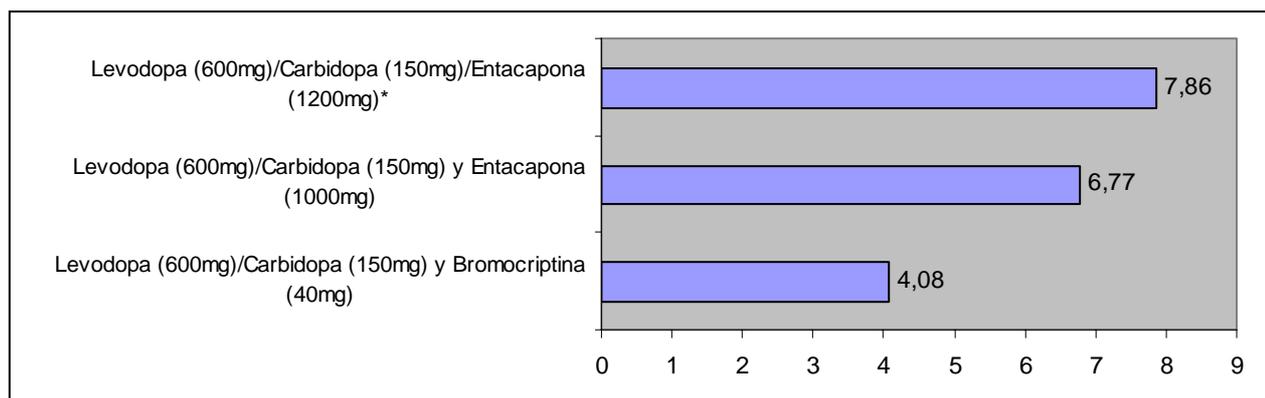
Nueva asociación

Marca registrada (Laboratorio):
STALEVO® (Novartis Farmacéutica)

Fecha autorización (procedimiento): **Octubre 2004 (centralizado)**

Grupo Terapéutico: **N04BA. Antiparkinsonianos dopaminérgicos: dopa y derivados**

Coste tratamiento/DDD:



* Para el cálculo del coste se ha utilizado la DDD de Levodopa

Resumen:

La triple asociación a dosis fijas Levodopa/Carbidopa/Entacapona (LCE), ha sido autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) en pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizadas por el tratamiento con Levodopa/Carbidopa (LC).

Levodopa (L), precursor de la dopamina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, constituye el tratamiento de elección de la EP. En la nueva especialidad, la combinación LC de liberación normal se asocia con entacapona, produciéndose un aumento en la vida media y en los niveles plasmáticos de levodopa.

Varios ensayos clínicos frente a placebo han mostrado que la adición de entacapona a los tratamientos con LC a dosis fijas, en pacientes con EP avanzada que presentan fenómenos de disipación de efecto o de final de dosis, prolonga la respuesta clínica a levodopa, aumentando los periodos sin síntomas.

No obstante, no se dispone de ensayos clínicos publicados que evalúen la triple asociación a dosis fijas frente a otras alternativas terapéuticas o frente a la combinación LC más entacapona. Por el momento, tan sólo se dispone de dos estudios prospectivos no ciegos, en forma de abstract, en los que la triple asociación LCE parece mostrar una eficacia similar a la de combinación LC administrada junto con entacapona. Los pacientes no mostraron preferencia por la triple asociación a dosis fijas.

La evidencia clínica disponible parece insuficiente para valorar la posible aportación de esta triple asociación a la terapéutica de la EP.

Qué es: La asociación de entacapona (E), (inhibidor de la enzima catecol-orto-metil transferasa o COMT), con la combinación de LC, ha sido autorizada recientemente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) en pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizadas por el tratamiento con levodopa/inhibidor de la dopa descarboxilasa. Está disponible en tres dosis diferentes de LC (50/12.5, 100/25 y 150/37.5 mg), siendo 200 mg la dosis de E en las tres presentaciones (1).

Cómo actúa: Levodopa, precursor de la dopamina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, constituye el tratamiento de elección de la EP. Se metaboliza ampliamente por la acción de dos enzimas: dopa descarboxilasa (DDC) y COMT, y sólo una pequeña parte de la dosis alcanza el sistema nervioso central. Su combinación con carbidopa, inhibidor de DDC, permite disminuir la dosis de L, y la incidencia de reacciones adversas (1,2). La asociación de LC con E produce un aumento de la vida media y los niveles plasmáticos de L, lo que podría suponer la prolongación de la respuesta clínica y la mejora en la respuesta motora a L, disminuyendo los periodos "off" (fenómenos de extinción de respuesta) (1,2); si bien, puede aumentar la incidencia de discinesia (1,3). Estudios farmacocinéticos apoyan la bioequivalencia de la triple asociación a dosis fijas y la de los productos de referencia (asociación de LC de liberación normal administrada junto con entacapona) (2).

Eficacia: Hasta la fecha, no se han publicado ensayos clínicos comparativos en los que se evalúe la triple combinación LCE a dosis fijas frente a la asociación de LC+E en especialidades separadas (que podría considerarse el tratamiento comparador de referencia), ni tampoco frente a placebo u otros tratamientos alternativos. Tan sólo se dispone de algunos estudios prospectivos no ciegos (4,5,6), algunos publicados en forma de abstract (5,6), que muestran una eficacia significativamente superior de esta triple asociación frente a la de LC (4), pero similar a la de LC+E en especialidades separadas (5). Adicionalmente, los pacientes incluidos en dos de estos estudios prospectivos (n=228), no mostraron preferencia por LCE frente a la utilización de LC+E en especialidades separadas (5,6).

Se dispone de varios ensayos clínicos frente a placebo, en los que la adición de E a la asociación a dosis fijas LC en pacientes con EP avanzada que presentaban fenómenos de disipación de efecto ("wearing-off") o de final de dosis ("end of dose"), prolongó la respuesta clínica a L, aumentando los periodos sin síntomas (periodos "on") (7-12). Sin embargo, no se dispone de ningún estudio comparativo de la asociación anterior (LC+E) frente a la asociación de LC con otros fármacos eficaces en terapias coadyuvantes como bromocriptina o selegilina (13).

Seguridad: Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas con LC han sido discinesia y alteraciones mentales (alucinaciones y pesadillas), y parecen relacionadas con la actividad dopaminérgica central de L. Los efectos periféricos son reducidos en parte por la acción de carbidopa, siendo por tanto menos frecuentes las alteraciones del ritmo cardíaco, hipotensión ortostática, bradicinesia, anorexia, vómitos, mareos y somnolencia. En casos esporádicos, el tratamiento con LC se ha asociado a hemorragia digestiva, aparición de úlcera duodenal, hipertensión, flebitis, leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis, dolor torácico, disnea y parestesias (1,2). Las alteraciones mentales pueden verse agravadas temporalmente al añadir E al tratamiento (1).

Por su parte la utilización de E se ha asociado con reacciones adversas tales como discinesia, náuseas, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento (1,2). Otras reacciones adversas observadas en los estudios clínicos realizados con E, y en el programa de seguimiento de su combinación con LC desde su introducción en el mercado, han sido: insomnio, alucinaciones, confusión, episodios de inicio repentino del sueño, coloración de la orina, alteraciones de las pruebas de función hepática, exantema eritematoso y casos aislados de urticaria. Han sido frecuentes algunos trastornos sistémicos como cansancio, aumento de la sudoración y caídas (1,2).

Otras alternativas: Para el tratamiento de las fluctuaciones motoras en pacientes con EP tratados con LC, se encuentran disponibles otras alternativas terapéuticas, como: el aumento de la frecuencia y/o la dosis de L, cambio a formas retardadas de L, adición de un agonista dopaminérgico (bromocriptina, pergolida, ropinirol, pramipexol), o de E en especialidades separadas, así como la administración de apomorfina subcutánea (14,15,16,17,18). Para algunos autores, el tratamiento de referencia sería la adición de bromocriptina, cuyo balance beneficio riesgo está establecido por su gran experiencia de utilización (17).

Lugar en terapéutica: No se dispone de ensayos clínicos realizados con LCE a dosis fijas y tampoco de ensayos comparativos de LC+E frente a otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la EP. Además, los estudios prospectivos disponibles no muestran una preferencia de los pacientes por LCE frente a LC+E; y adicionalmente, en la práctica clínica es posible que determinados pacientes precisen el ajuste de dosis de LC a valores no coincidentes con alguna de las tres presentaciones de LCE disponibles. Por tanto, la evidencia clínica disponible parece insuficiente para valorar la posible aportación de esta triple asociación -en términos de eficacia, seguridad o conveniencia- a la terapéutica de la EP disponible en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Ficha Técnica de Stalevo®. Laboratorio Novartis Farmacéutica, S.A.
- 2- Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Stalevo®. CPMP/3741/03. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int>
- 3- Hauser RA. Levodopa/Carbidopa/Entacapone (Stalevo®). *Neurology*. 2004; 62(1 Suppl 1):S64-71.
- 4- Koller W, Guarnieri M, Hubble J, Rabinowicz AL, Silver D. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo® (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm*. 2004; 112(2): 221-30.
- 5- Oertel W. Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) provides improved symptom control in fluctuating Parkinson's disease patients comparable to levodopa/DDCI given in combination with entacapone. *Mov Disord*. 2004; 19 (Suppl. 9): 258. (Abstract in *Clinical Trials Insight CD-ROM ADIS International® 2004 Nov*; AN: 800981634).
- 6- Myllyla V, Haapaniemi T, Hartikainen P, Nuutinen J, Rissanen A. First experiences of new triple combination of levodopa/carbidopa/ entacapone in the treatment of patients with Parkinson's disease. 7th Congress of the European Federation of Neurological Societies: 30 Aug 2003 (Abstract in *Clinical Trials Insight CD-ROM ADIS International® 2004 Nov*; AN: 800950224).
- 7- Parkinson study group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated parkinson's disease patients. *Ann Neurol*. 1997; 42(5): 747-55.
- 8- Rinne UK; Larsen JP, Siden Å, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology*. 1998; 51(5): 1309-14.
- 9- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti E-R, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen Study). *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002;105: 245-55.
- 10- Fenelon G, Giménez-Roldán S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I et al. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *J Neural Transm*. 2003;110(3): 239-51.
- 11- Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Bolner A, Caraceni T. Entacapone improves the pharmacokinetic and therapeutic response of controlled release levodopa/carbidopa in Parkinson's patients. *J Neural Transm*. 2004; 111(2): 173-80.
- 12- Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:107-9.
- 13- Entacapon. Ficha Noved Ter 2000; (3).
- 14- Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004; 363(9423): 1783-93.
- 15- Dewey RB. Management of motor complications in parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 62(S4): S3-S7.
- 16- Prodigy Guidance-Parkinson's disease. April 2002. Disponible en URL: <http://www.Prodigy.nhs.uk> [consultado el 15-1-2004].

17- Lévodopa+Carbidopa+Entacapone (Stalevo®). Entacapone (Comtan®) avec plus de recul. Maladie de Parkinson: des effects modestes. Rev Presc. 2004; 24(256): 810-1/5. Disponible en URL: <http://www.prescrire.org> [consultado el 15-1-2004].

18- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2004 septiembre.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

INFORME DE LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Kieburz K et al. Ann Neurol. 1997; 42(5): 747-55.	ECR, doble ciego, frente a placebo. multicéntrico. Duración: 24 semanas Objetivo: evaluar eficacia y seguridad de entacapona en pacientes con EP tratados con L que sufren fluctuaciones motoras.	205 pacientes tratados con L/C, incluyendo los que no sufren fluctuaciones motoras	200 mg con cada dosis de L/C (entre 4 y 10 dosis diarias)	Variable principal -Aumento del porcentaje de tiempo "on" (periodos de fácil movilidad) en pacientes con valores iniciales del mismo: .<55 .55-75 .>=70 Variable secundaria -Disminución dosis de L en grupo tratado con respecto al grupo control.	10.3.....p=0.0006 3.7.....p=0.21 -0.9.....p=0.76 12%.....p=0.003	. Incluye pacientes tratados con L/C con o sin fluctuaciones motoras. . Se incluye en la tabla sólo la variable secundaria en la que hubo diferencias significativas con grupo control. . Sería de mayor utilidad comparar frente a otro tratamiento en lugar de placebo	<u>5 puntos</u>

<p>Rinne U K et al. Neurology. 1998; 51(5): 1309-14.</p>	<p>ECR doble ciego, multicéntrico, diseño en grupos paralelos. Duración 6 meses. Objetivo: evaluar eficacia y seguridad de entacapona en pacientes con EP tratados con L que sufren fluctuaciones motoras.</p>	<p>171 pacientes con fluctuaciones motoras de tipo wearing-off tratados con L/inhib de dopa descarboxilasa, se incluyen también los tratados con amantadina, anticolinérgicos, selegilina o agonistas dopaminérgicos, adicionalmente a L. No se incluyen los tratados con L de liberación retardada.</p>	<p>200 mg con cada dosis de LC (entre 4 y 10 dosis diarias)</p>	<p>Variable principal -incremento en la media diaria del tiempo "on" con respecto a los valores iniciales:</p> <p>.placebo</p> <p>.tratados</p> <p>.Media de la duración del tiempo "on" después de la primera dosis diaria de L</p> <p>.placebo</p> <p>.tratados</p>	<p>9.2 a 9.4 NE</p> <p>9.3 a 10.7 p<0.001</p> <p>2.2 a 2.1 NE</p> <p>5.5 a 4.2 p<0.001</p>	<p>. Posible sesgo al incluir pacientes tratados con otros antiparkinsonianos</p>	<p><u>1 punto</u></p>
--	--	--	---	---	--	---	-----------------------

<p>Poewe WH et al. Acta Neurol Scand. 2002; 105: 245-55.</p>	<p>ECR, doble ciego, frente a placebo. multicéntrico. Duración: 24 semanas. Objetivo: evaluar eficacia y seguridad de E en pacientes con EP tratados con L que sufren fluctuaciones motoras.</p>	<p>301 pacientes, 260 de ellos con fluctuaciones motoras</p>	<p>200 mg/día de E</p>	<p>Modificación a las 24 semanas en:</p> <p>.ADL</p> <p>.UPDRS</p> <p>.tiempo "on"/día</p> <p>.tiempo "off"/día</p> <p>.Dosis de L/día</p>	<p>1.1.....p<0.05</p> <p>-3.3.....p<0.01</p> <p>+1.7.....p<0.05</p> <p>-1.6.....p<0.05</p> <p>-54 mg en grupo tratado. +27 mg en grupo control.</p> <p>p<0.05</p>	<p>. Se midieron estas variables en todos los pacientes, obteniéndose valores significativos sólo en el grupo de los que tenían fluctuaciones motoras. . Sería de mayor utilidad comparar frente a otro tratamiento</p>	<p><u>5 puntos</u></p>
<p>Brooks D J et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:1071-9.</p>	<p>ECR, doble ciego, frente a placebo. Duración: 24 semanas. Objetivo: evaluar eficacia y seguridad de entacapona en pacientes con EP tratados con L en pacientes <u>con o sin</u> fluctuaciones motoras.</p>	<p>300 pacientes, 172 de ellos con fluctuaciones motoras.</p>	<p>200 mg con cada dosis de L/C (entre 2 y 10 dosis diarias)</p>	<p>Incremento en % del tiempo "on"/día:</p> <p>.placebo:</p> <p>.E:</p> <p>Modificación en las dosis diarias de LD:</p> <p>.placebo:</p> <p>.E:</p>	<p>0.1h (58%)</p> <p>1.3h (65%)</p> <p>p<0.01</p> <p>+26mg</p> <p>-33mg</p> <p>p<0.001</p>	<p>. Posible sesgo al ser distinta la variable primaria de eficacia en el grupo de pacientes sin fluctuaciones motoras. . Sería de mayor utilidad comparar frente a otro tratamiento</p>	<p><u>5 puntos</u></p>

Fénelon G et al. J Neural Transm. 2003; 110(3): 239-51.	ECR, doble ciego, frente a placebo. multicéntrico. Duración: 3 meses. Evalúa eficacia y seguridad de E administrada junto a L/Inhibidor de dopadescarboxilasa +agonista dopaminérgico.	162 pacientes con EP tratados con LD/Inhibidor dopadescarboxilasa+ agonista dopaminérgico, que sufren de fluctuaciones motoras.	200 mg con cada dosis de L/Inhibidor dopadescarboxilasa	Incremento del tiempo "on"/día (en minutos): AIT: placebo E PP: Placebo E	37.2 44.0 p=0.837 26.3 41.7 p=0.646	. Análisis de datos por AIT y por PP . Sería de mayor utilidad comparar frente a otro tratamiento	<u>5 puntos</u>
--	--	---	--	---	--	--	-----------------

ECR: Ensayo clínico randomizado. EP: Enfermedad de Parkinson. AIT: Análisis por intención de tratar. PP: Análisis por protocolo. ADL: Activities of daily living.

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

L: levodopa; C: carbidopa; E: entacapona

NE: no se especifica el valor de p en el estudio.

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación <3.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.