



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME DE EVALUACIÓN

ROTIGOTINA

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre Comercial y presentación: | Neupro® (Schwarz – Pharma) 2, 4, 6 y 8 mg/24h 7+7 parches (128,87 €) 2 mg/24h 7 parches (40,21 €) (no financiado) 4 mg/24h 28 parches (105,19 €) 6 mg/24h 28 parches (136,74 €) 8 mg/24h 28 parches (158,81 €) |
| Condiciones de dispensación: | Con receta médica |
| Fecha de evaluación: | Marzo 2007 |
| Fecha de comercialización: | Enero 2007 |
| Procedimiento de autorización: | Centralizado |

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir, sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones “on-off”).

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión.

MECANISMO DE ACCIÓN²

Rotigotina es un agonista dopaminérgico que tiene especial afinidad por los receptores D₃. La afinidad por otros receptores como los D₂, D₄, D₅ es entre 8 y 20 veces menor, y unas 120 veces menor para el caso de los D₁. También tiene algún tipo de interacción con los receptores alfa_{2B}, alfa_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT₇ y receptores sigma.

FARMACOCINÉTICA²

La biodisponibilidad del fármaco administrado en el parche transdérmico es del 37% aproximadamente y el 45% del principio activo contenido en el parche se libera en la piel en 24 horas¹. No obstante, existe una variabilidad interindividual significativa en los valores del área bajo la curva. Se ha ensayado su aplicación en 6 zonas del cuerpo diferentes (abdomen, costado, brazo, hombro, muslo y cadera). Los niveles plasmáticos no difirieron significativamente, por lo que se puede rotar la colocación del parche por estas localizaciones.

Las concentraciones en equilibrio se alcanzan después de uno o dos días de aplicación del parche y se mantienen estables mediante la aplicación una vez al día cuando se lleva puesto el parche durante 24 horas¹.

Se une a proteínas plasmáticas en un 90%, aproximadamente, y se metaboliza de forma generalizada a través del CYP450. La vida media plasmática de rotigotina en parche es de 5-7 horas. Se elimina por orina en un 71% y en heces un 23%.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

En estadios iniciales

Iniciar con una dosis diaria de 2 mg/24h, con incrementos semanales de 2 mg/24h, pudiendo alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24h. La dosis de 4 mg/24h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, la dosis efectiva se alcanza en 3-4 semanas, con dosis de 6 mg/24h u 8 mg/24h, respectivamente.

En enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones

Se debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24h y después incrementar 2 mg/24h de forma semanal, hasta una dosis no superior a la dosis máxima de 16 mg/24h. Una dosis de 4 mg/24h ó 6 mg/24h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de ellos, la dosis efectiva se alcanza entre 3 y 7 semanas, con dosis de 8 mg/24h a 16 mg/24h.

Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días. No se debe cortar el parche en trozos.

EFICACIA CLÍNICA

Los datos de eficacia se fundamentan en dos ensayos clínicos en Parkinson en estadios iniciales. Uno de ellos ha sido publicado en dos ocasiones y en la misma revista^{3,4}, mientras que el otro (SP 513) no ha sido objeto de publicación en revista científica. Ambos ensayos están recogidos en el informe de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)².

El instrumento de medida de eficacia más frecuentemente utilizado es la escala unificada de puntuación en la enfermedad de Parkinson o *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS). Para la evaluación de los resultados en los estadios iniciales de la enfermedad, la EMA acepta la utilización de la suma de las puntuaciones en la parte II de la escala (actividades de la vida diaria) y en la parte III (actividad motora). La puntuación máxima que se puede alcanzar en la parte II es 52 puntos y, en la parte III, 108 puntos. Es decir, la variable de medida principal (suma de ambas escalas) puede oscilar entre 0 y 160 puntos, donde el valor 0 sería la normalidad y 160 la máxima gravedad.

La EMA recomienda que la variable principal sea el porcentaje de respondedores al tratamiento, entendido como los pacientes que mejoran en la escala UPDRS II+III al menos en un 20%. La FDA propone como variable principal el cambio en la puntuación en la escala UPDRS II+III respecto a la situación basal.

El primer estudio mencionado se trata de un ensayo doble ciego, controlado, en el que se valora la eficacia y seguridad de rotigotina frente a placebo⁴. Los pacientes incluidos se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad con menos de 5 años desde el diagnóstico (puntuación ≥ 10 en la parte III de la UPDRS, estadio Hoehn &

Yahr \leq III y con 2 o más de los siguientes signos: bradicinesia, temblor, rigidez, inestabilidad postural). Se permitió la toma de los siguientes fármacos, siempre que en los últimos 28 días previos a la inclusión las dosis recibidas fueran estables: ansiolíticos, antidepresivos, IMAO-B, anticolinérgicos, y amantadina.

Se incluyeron 277 pacientes (rotigotina = 181 y placebo = 96). La media de edad de los pacientes fue de 63 años y la mayoría eran varones (60% en el grupo placebo y 68% en el grupo rotigotina). La dosis media de rotigotina fue de 5,7/24h (EEM= 0,84 mg). No hubo diferencias significativas entre los grupos en tratamiento, con la excepción de que la proporción de pacientes mayores de 75 años era superior en el grupo placebo (21% frente a 11%). Se procedió a ajustar la dosis adecuada para cada paciente en una fase de titulación que duró 3 semanas. Posteriormente, se siguió a los pacientes durante 24 semanas. La variable principal fue los cambios observados en la escala UPDRS II+III, así como el cambio en la proporción de pacientes respondedores.

Los pacientes tratados con rotigotina experimentaron una diferencia de puntuación en la escala UPDRS II+III respecto al grupo placebo de -5,28 (IC95%: -7,6 a -2,96, $p < 0,0001$). La contribución fundamental a la mejora en la escala UPDRS fue debida a los resultados en la parte III (actividad motora), cuyo cambio medio fue -3,50 (EEM=7,26). Cuando se valoró la proporción de pacientes respondedores, se registró un 19% en el grupo placebo frente a un 48% en el grupo rotigotina. La diferencia fue de un 28,8% (IC95%: 18,0 a 39,4%, $p < 0,0001$). Se estimó clínicamente relevante una diferencia absoluta de la tasa de respondedores de al menos un 20%.

El estudio SP 513 (no publicado)² se trata de un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento y 3 grupos paralelos, en los que se compara la eficacia y seguridad de rotigotina, ropinirol y placebo. Se trata de un ensayo de no inferioridad de rotigotina frente a ropinirol (margen de no inferioridad del 15%)². El diseño y las variables de este ensayo eran idénticos al ensayo anterior, a diferencia de que en este caso se incluyó una rama con tratamiento activo (ropinirol). La EMEA recomienda que los nuevos antiparkinsonianos demuestren su relación beneficio-riesgo frente a fármacos reconocidos como de referencia en esta indicación⁵. La edad media de los pacientes resultó ser de 61 años y no se encontraron diferencias importantes respecto al perfil de los pacientes incluidos en el ensayo anterior. Los pacientes tratados con rotigotina recibieron dosis crecientes del fármaco de 4,5 mg a 18 mg diarios hasta alcanzar la dosis óptima. La mayor parte de los pacientes alcanzaron la dosis de 18 mg. El grupo tratado con ropinirol recibieron dosis crecientes de 0,75 a 24 mg diarios, también hasta alcanzar la dosis óptima.

El grupo rotigotina obtuvo mejoras de puntuación en la escala UPDRS frente a placebo [diferencia = -4,49 (IC95%: -6,64 a -2,35)]. El grupo ropinirol también obtuvo mejores resultados que el placebo [diferencia = -8,45 (IC 95%: -10,57 a -6,34)]. Sin embargo, la eficacia de rotigotina fue significativamente menor que la de ropinirol [diferencia = 3,96 (IC95%: 2,18 a 5,73)].

La proporción de pacientes respondedores fue del 30% en el grupo placebo, 52% en el grupo rotigotina y 70% en el grupo ropinirol. La diferencia entre rotigotina y placebo fue del 21,7% (IC95%: 11,1% a 32,4%) a favor del fármaco. En el caso de ropinirol, las diferencias favorables respecto al placebo fueron: 38,4% (IC95%: 28,1% a 48,6%). Cuando se estableció la comparación entre rotigotina y ropinirol, las diferencias fueron claramente favorables a ropinirol: -16,6% (IC95%: -25,7% a -7,6%). También en este caso se estimó clínicamente relevante una diferencia absoluta de la tasa de respondedores de al menos un 20%.

Por otro lado, los dos ensayos mencionados en este apartado cuentan con una fase de seguimiento abierta una vez concluida la evaluación ciega. Según los datos que constan en el informe de la EMEA², la eficacia de rotigotina parece que se mantiene al cabo de 12 meses y posiblemente hasta los 18 meses, aunque se observa una tendencia a perder eficacia a largo plazo (aparición de *wear off*), a diferencia de ropinirol. También se corrobora la menor eficacia de rotigotina respecto a ropinirol. Los datos conjuntos de ambos ensayos muestran las siguientes proporciones de pacientes respondedores a 6, 12 y 18 meses, respectivamente: placebo (n= 104): 49%, 45%, no disponible; rotigotina (n=274): 56%, 49% y 42%; ropinirol (n= 90): 59%, 67%, no disponible.

Por tanto, podemos concluir que rotigotina es un agonista dopaminérgico que ha demostrado ser superior a placebo en la enfermedad de Parkinson en estadios iniciales. Cuando se comparó con ropinirol, no pudo demostrar la no inferioridad. De hecho, ropinirol fue significativamente más eficaz que rotigotina.

El laboratorio titular de la autorización de comercialización hace referencia también a otros ensayos realizados en pacientes con Parkinson avanzado (SP 650 y SP 515) en los que la variable principal de medida es la parte II de la escala UPDRS "actividades de la vida diaria". También se han realizado estudios abiertos (SP 824, SP 825 y SP 826) que miden los resultados del cambio del tratamiento de otros agonistas dopaminérgicos a rotigotina transdérmica.

SEGURIDAD¹⁻⁴

Los resultados de seguridad del fármaco disponibles se fundamentan en los datos obtenidos de ensayos clínicos en fase I, II y III, de los que 1.083 individuos recibieron rotigotina y 508 tomaron placebo, y se calculó que el 73,0% de los pacientes tratados con rotigotina y el 56,3% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Entre esos estudios se incluyen los dos ensayos clínicos principales (SP 512 y SP 513).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$) asociadas a rotigotina fueron: náuseas, reacciones locales en el lugar de aplicación del parche, somnolencia y mareo. El uso de rotigotina se ha asociado a somnolencia (25%), incluyendo somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito del sueño (1%). En casos aislados, el "inicio súbito del sueño" se produjo mientras se conducía un vehículo, provocándose accidentes de tráfico.

Las reacciones frecuentes (1%-10%) destacan: vómitos, insomnio, fatiga, dolor de espalda y estreñimiento. También se describieron trastornos de la percepción (alucinaciones, alucinaciones visuales o auditivas, ilusiones), estado confusional, sueños anormales, trastornos del sistema nervioso (discinesia, mareos posturales, cefalea), diarrea, dispepsia, sequedad de boca, aumento de enzimas hepáticas, exantema, eritema, prurito, hiperhidrosis, edema periférico e hipotensión ortostática.

Como reacciones poco frecuentes (0,1%-1%) se describieron: hipersensibilidad, anorexia, pérdida de apetito, trastorno psicótico, trastornos compulsivos, aumento de la libido, ansiedad, pesadillas, síncope, distonía, letargo, pérdida de memoria, parestesia, disgeusia, trastorno del equilibrio, temblor, trastornos visuales, fotopsia, visión borrosa, vértigo, fibrilación auricular, aumento de la frecuencia cardíaca,

palpitaciones, hipertensión, hipotensión, tos, hipo, disnea, dolor abdominal, prurito, dermatitis de contacto, irritación cutánea, tumefacción articular, disfunción eréctil, anomalías de la marcha, aumento de peso.

Reacciones raras (<0,1%): convulsiones, pérdida de conciencia, taquicardia supraventricular.

En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación, el 35,7% de los 830 pacientes presentó reacciones locales, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y en solo el 4,3% de todos los casos se tuvo que interrumpir el tratamiento.

Advertencias y precauciones¹

Si un paciente no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales. El tratamiento debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa.

El parche debe aplicarse sobre la piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo. Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días. No debe colocarse sobre la piel enrojecida, irritada o dañada.

La capa de acondicionamiento del parche contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética o cardioversión.

Se recomienda vigilar la presión arterial, en especial al comienzo del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico.

No se debe aplicar calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor como la sauna o un baño caliente) en la zona del parche.

La influencia de rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades como manejo de máquinas, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido.

Utilización en situaciones especiales¹

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática: en caso de empeoramiento de insuficiencia hepática es preciso disminuir la dosis; no se ha investigado rotigotina en insuficiencia hepática severa.

Niños y adolescentes: no está recomendado su uso por ausencia de datos de eficacia y seguridad.

Embarazo y lactancia: No hay datos suficientes sobre el uso de rotigotina en embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos en ratas y conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas en la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rotigotina no se debe usar durante el embarazo.

Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina, se espera la inhibición de la lactancia. En los estudios en ratas se ha observado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia.

Interacciones¹

Debe evitarse su administración con los antagonistas dopaminérgicos como neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, o tioxantenos) o metoclopramida, ya que éstos disminuyen la eficacia de rotigotina. Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con ansiolíticos u otros depresores del SNC o con el alcohol.

No se ha investigado la administración simultánea de principios activos inductores enzimáticos como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hipérico.

La administración simultánea de levodopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de cada uno de los principios activos. La administración de rotigotina puede potenciar las reacciones adversas dopaminérgicas de la levodopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos.

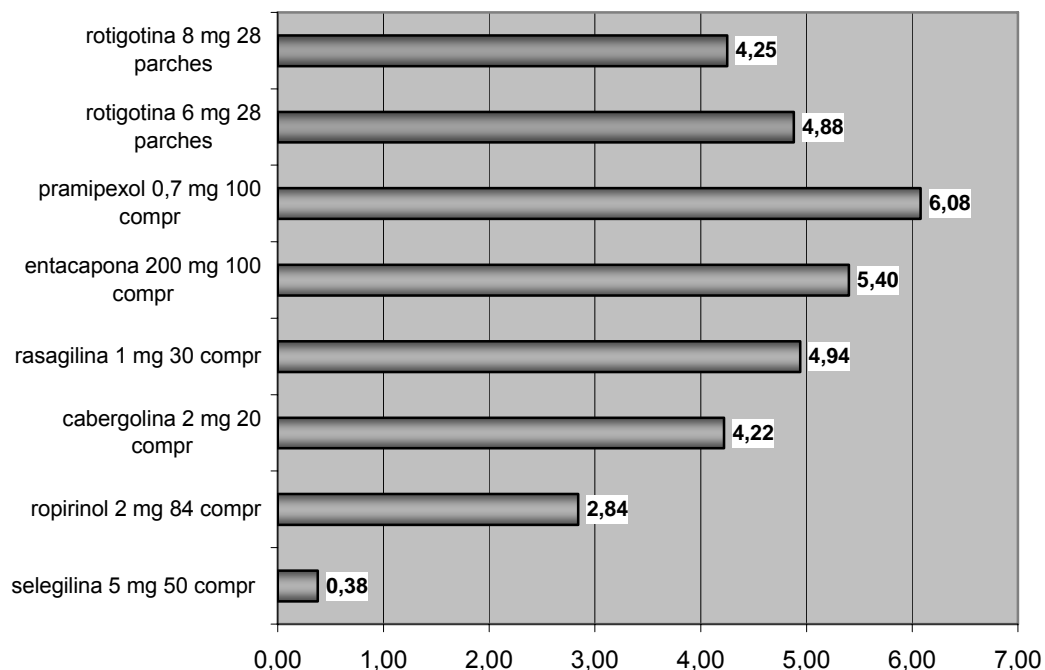
LUGAR EN TERAPÉUTICA

Rotigotina ha demostrado ser más eficaz que placebo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estadios iniciales. La administración transdérmica del fármaco ofrece una ventaja potencial posológica al reducir el número de tomas necesarias para el cumplimiento del tratamiento.

Sin embargo, según los datos comparativos respecto a ropinirol, rotigotina no pudo demostrar la no inferioridad respecto a éste, tanto en la variación en la puntuación de la escala UPDRS II+III como en el porcentaje de pacientes respondedores al fármaco. De hecho, ropinirol fue significativamente más eficaz que rotigotina.

Hasta la fecha, no se dispone de evidencias clínicas suficientes que apoyen la existencia de un posible efecto neuroprotector de rotigotina, ni de su eventual actividad sobre la evolución del Parkinson. Se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. Es especialmente importante conocer esta información ya que existen indicios de una pérdida de eficacia del medicamento a partir de los 12 meses de tratamiento.

Por todo ello, rotigotina no puede ser considerada como tratamiento de elección en la enfermedad de Parkinson. Su papel puede quedar relegado a aquellos casos en que la única forma de administración posible del fármaco sea la vía transdérmica.

COSTE DEL TRATAMIENTO**PVP / DDD (euros) SEGÚN PRESENTACIONES****CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO****POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:**

| | |
|----------------------------------------|-----|
| Importante mejora terapéutica | *** |
| Modesta mejora terapéutica | ** |
| Aporta en situaciones concretas | * |
| No supone un avance terapéutico | • |
| No valorable: información insuficiente | ¿? |

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, País Vasco, Aragón y Navarra.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha Técnica Neupro® (Laboratorio Schwarz-Pharma). [actualizado marzo 2006; accedido marzo 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/H-626-PI-es.pdf>
- 2.- European Medicines Agency. Neupro (Rotigotine). [actualizado marzo 2006; accedido marzo 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>
- 3.- Poewe W, Luessi F. Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. Neurology. 2005;65(Suppl 1):S11-S14.
- 4.- Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi MD, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. Neurology. 2007;68:272-6.
- 5.- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. CPMP/EWP/563/95. [actualizado diciembre 1998; accedido marzo 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056395en.pdf>

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | | | | | <p>aplicación, cefalea e insomnio fueron superiores con rotigotina. El 83% de los pacientes con rotigotina y el 76% con ropinirol refirieron 1 o más efectos adversos, frente al 74% con placebo.</p> <p>Los abandonos por RAM fueron del 13% con rotigotina, 13% con ropinirol y el 6% con placebo.</p> | <p>antiparkinsoniana cuando se realiza el análisis de eficacia.</p> <p>Se estima clínicamente relevante una diferencia de respondedores de al menos un 20%</p> | |
|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3
Escala UPDRS= *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*