

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT 97-2023/V1/14022023

# 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

Fecha de publicación: 14/02/2023

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por una serie de síntomas motores como bradicinesia, rigidez y temblor de reposo, y síntomas no motores como hiposmia, depresión, trastorno del sueño REM, y astenia entre otros (1).

Se estima que en España hay alrededor de unas 120.000-150.000 personas que padecen EP. Cada año se diagnostican unos 10.000 nuevos casos de la EP. El 70% de las personas diagnosticadas de párkinson en España tienen más de 65 años, el 15% son menores de 50 años (2).

Se desconoce la causa de la enfermedad. Es una enfermedad heterogénea en la que se involucran factores genéticos, ambientales y relacionados con el envejecimiento. Como consecuencia de estos factores se produce una pérdida excesiva de neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia negra del mesencéfalo. Esta pérdida de dopamina es la causa de muchos de los síntomas motores de la EP, sin embargo, hay además una pérdida de otros muchos neurotransmisores que hacen que la enfermedad sea más compleja y tenga un carácter multisistema (1).

La EP carece de tratamiento curativo o modificador del curso de la enfermedad, sin embargo, tiene un tratamiento sintomático eficaz mediante la reposición de dopamina. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que se emplea su precursor metabólico, levodopa que sí atraviesa esta barrera, se transforma en dopamina en las neuronas dopaminérgicas y se libera en la sinapsis dopaminérgica. Levodopa se administra con un inhibidor del enzima dopa-descarboxilasa (IDD) (carbidopa o benserazida) para aumentar su biodisponibilidad y reducir sus efectos a nivel periférico. Además de levodopa, se dispone de fármacos que inhiben el metabolismo de levodopa como los inhibidores de la MAO (IMAO) y los inhibidores de la COMT (ICOMT), así como agonistas dopaminérgicos, que son fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen su efecto directamente en la neurona dopaminérgica postsináptica. Además, se emplea amantadina para el tratamiento de discinesias y otra serie de fármacos para los síntomas no motores.

El tratamiento con levodopa es generalmente muy eficaz para el control de los síntomas motores y muchos de los no motores asociados a la EP.

Sin embargo, esta respuesta no se mantiene en el tiempo, y tras un periodo de excelente respuesta, comienzan a aparecer complicaciones motoras. Estas complicaciones son de dos tipos: fluctuaciones motoras y discinesias. Las fluctuaciones motoras son un empeoramiento del estado motor que suele proceder de un déficit en la estimulación dopaminérgica, mientras que las discinesias son movimientos excesivos que son provocadas por un exceso en dicha estimulación. La probabilidad de sufrir dichas complicaciones es del 40% tras 4-6 años de tratamiento con levodopa (2). No es infrecuente que los pacientes alternen episodios de fluctuaciones motoras, también conocidos como periodos OFF, con una buena respuesta (estado ON), luego discinesias, y posteriormente de nuevo, episodio OFF, en función de los niveles plasmáticos de levodopa. Las fluctuaciones motoras inicialmente son predecibles y ocurren al final de cada dosis (fluctuaciones motoras de fin de dosis), pero luego pueden pasar a ser impredecibles: algunas tomas tardan en hacer efecto (retraso en el ON) o falta de efecto completo (no ON). Estas fluctuaciones son complejas y producen una gran inseguridad en los pacientes y como consecuencia pérdida en la calidad de vida. Es para estas situaciones para las que se indica el tratamiento con levodopa inhalada, Inbrija®.

La causa de las fluctuaciones motoras no está del todo clara. Se involucran tanto causas periféricas como es el retraso en el vaciamiento gástrico que ocurre en la EP, como causas centrales como es el avance en la denervación dopaminérgica y los mecanismos compensatorios. Entre los factores de riesgo más habituales para el desarrollo de estas fluctuaciones están una edad de inicio de la EP más temprana y las dosis más altas de levodopa (3).

El tratamiento de las fluctuaciones motoras predecibles de tipo fin de dosis se hace aumentando la dosis de levodopa por toma o el número de tomas o bien añadiendo un ICOMT, un IMAO o un agonista dopaminérgico. Al aumentar el tono dopaminérgico pueden parecer discinesias. El manejo de las fluctuaciones impredecibles o complejas es más difícil y debe individualizarse. Suele requerir múltiples ajustes de la medicación, que casi siempre son ineficaces. Las inyecciones intermitentes subcutáneas de apomorfina (un potente agonista dopaminérgico) han mostrado eficacia (4,5) y son la única alternativa real al posicionamiento de levodopa inhalada en el momento actual (tabla 1). Cuando no se controlan adecuadamente, pueden necesitarse terapias más invasivas y complejas como la perfusión duodenal continua de levodopa, la perfusión subcutánea continua de apomorfina

o la cirugía funcional mediante estimulación cerebral profunda.

## LEVODOPA INHALADA (INBRIJA®)

Inbrija® (CVT-301, levodopa en polvo para inhalación) es una formulación en cápsulas que contienen polvo seco de levodopa para inhalación. Se presenta en cápsulas duras de 42 mg de levodopa que en cada inhalación dispensa 33 mg de levodopa, equivalente a una dosis de partículas finas de 25 mg. Para tratar cada periodo OFF se emplean dos cápsulas, inhaladas de forma consecutiva, y no debe haber más de diez minutos entre las dos inhalaciones.

Se presenta junto con un dispositivo inhalador multiuso patentado para su administración. La formulación de Inbrija® consta de un 90% de levodopa, un 8% de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC, un tensioactivo pulmonar producido sintéticamente) y un 2% de NaCl. Inbrija® se administra como terapia complementaria a levodopa/IDD, por lo que la formulación de Inbrija® no contiene IDD.

Inbrija se administra mediante un inhalador multiuso, que es capaz de administrar la dosis deseada de 33,4 mg de levodopa de la cápsula de 42 mg en un amplio rango de velocidades de flujo de 20 a 90 l/min. En un estudio fase 2<sup>a</sup> (5) se evaluaron las tasas de flujo inspiratorio máximo en pacientes con EP y se observaron rangos de 39 a 98 l/min en el estado ON y de 29 a 98 l/min en el estado OFF. Por lo tanto, los pacientes con EP generan tasas de flujo suficientes para recibir la dosis deseada.

La dosis recomendada de levodopa inhalada es de 2 cápsulas duras hasta 5 veces al día. Cada inhalación proporciona 33 mg de levodopa. No debe exceder las 10 cápsulas (330 mg) diarias. No se recomienda tomar más de 2 cápsulas por periodo OFF.

## Farmacología

La farmacocinética de levodopa administrada por vía oral en cuanto a absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) es muy bien conocida y se ha estudiado detalladamente.

La administración de levodopa inhalada por vía pulmonar proporciona una absorción rápida de levodopa a la circulación sistémica (6). La farmacocinética de levodopa en polvo inhalada se ha estudiado en voluntarios adultos sanos (5) y en pacientes con parkinson (6,7). Además, se evaluó la farmacocinética en sujetos con asma y en fumadores. El programa de desarrollo clínico se centró en la caracterización de la farmacocinética de la levodopa administrada por la vía inhalada. En la tabla 2 se resumen los parámetros farmacocinéticos de Inbrija®.

La distribución y la vida media de eliminación de levodopa fueron similares tras la administración por vía inhalatoria u oral (tabla 2). El perfil metabólico de levodopa fue similar por ambas vías de administración (5). Como se empleó el

IDD carbidopa, el metabolito predominante de levodopa independientemente de la vía de administración fue 3-ortometildopa (6).

En pacientes con EP, las concentraciones plasmáticas de levodopa aumentaron rápidamente. El pico de levodopa en plasma después del tratamiento con levodopa inhalada 50 mg fue similar al observado en sujetos sanos pretratados con carbidopa. La C<sub>max</sub> y el AUC ajustados al valor inicial de levodopa inhalada aumentaron de manera proporcional a la dosis. La variabilidad entre sujetos a la exposición a levodopa fue menor para levodopa inhalada que para levodopa administrada por vía oral (6). La dosis de levodopa inhalada propuesta es menor que las dosis orales habituales y, por lo tanto, podría conllevar un riesgo menor de inducir discinesia (que suele aparecer con niveles plasmáticos de levodopa por encima de 800 ng/ml).

## Eficacia

Levodopa inhalada se ha desarrollado como terapia adyuvante intermitente (según sea necesario) para mejorar la función motora en pacientes con EP que continúan experimentando periodos OFF pese al tratamiento con levodopa/IDD asociada o no a otra medicación antiparkinsoniana.

La indicación aprobada por la EMA es: "Tratamiento intermitente de las fluctuaciones motoras episódicas (periodos OFF) en pacientes adultos con en EP tratados con levodopa/IDD".

La eficacia de levodopa inhalada se ha evaluado en dos estudios pivotaes (tabla 1) (8,9). Ambos fueron estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con EP que experimentaron periodos OFF durante más de 2 horas al día. En ambos estudios se comparó la eficacia de levodopa inhalada 60 mg y levodopa inhalada 84 mg con placebo. Además, se han realizado dos estudios de seguridad a largo plazo con criterios de eficacia como objetivos secundarios (10, 11).

### Estudio CVT-301-004

Se trata de un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, multicéntrico (Canadá, España, Estados Unidos y Polonia) en el que se comparaban dos dosis de levodopa inhalada (60 y 84 mg) frente a placebo para el tratamiento de hasta 5 periodos OFF al día en sujetos con EP que experimentan fluctuaciones motoras (8). Los principales criterios de inclusión fueron: diagnóstico de EP, con fluctuaciones motoras, en tratamiento estable con levodopa/carbidopa (dosis diaria  $\leq 1600$  mg dividida en más de 3 tomas), que experimentan un tiempo OFF igual o superior a 2 horas al día, de 30 a 85 años de edad, estadio 1-3 de Hoehn & Yahr modificado, capaces de discriminar el estado OFF, y con capacidad para manejar el dispositivo. Además, los pacientes debían tener una diferencia  $\geq 25\%$  entre las puntuaciones de la sección motora de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-III) entre los estados ON y OFF, y haber podido realizar una

espirometría en los estados ON y OFF, en la que debían haber tenido una FEV1  $\geq$  50% basal, y un cociente FEV1 / FVC  $>$  60% en el estado ON.

Los criterios de exclusión fueron: discinesias graves, cirugía previa para la EP (o planificada durante el período de estudio), síntomas psicóticos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma u otras enfermedades respiratorias crónicas en los últimos 5 años y cualquier contraindicación para realizar una espirometría o bien que no pudieran realizarla.

Los fármacos del estudio, levodopa inhalada (activo) y placebo (control), se administraron por vía inhalatoria utilizando el inhalador Inbrija®. La primera dosis del fármaco de estudio se administró en la clínica el día 1 y la última dosis de la fase doble ciego se administró durante la visita programada en la semana 12 (día  $84 \pm 5$  días). Durante el periodo de estudio de 12 semanas, los sujetos debían administrarse el fármaco en su domicilio según fuera necesario, para tratar hasta un máximo de 5 períodos OFF al día, lo más cerca posible del momento en que comenzaron a experimentar los síntomas OFF. Durante el periodo de cribaje (5 semanas anteriores a la aleatorización), todos los pacientes recibieron entrenamiento para el uso del inhalador (tanto en los estados ON como OFF). Además, debían demostrar tener capacidad para usar el inhalador mientras estaban en el estado OFF.

La variable primaria del estudio fue el cambio en la puntuación de la UPDRS-III a los 30 minutos después del tratamiento de un período OFF, respecto al valor previo a la administración del fármaco, valorado durante la visita clínica de la semana 12. La UPDRS es una escala valorada mediante entrevista y exploración física, en cuya parte III se valoran diferentes aspectos motores de la enfermedad con un total de 68 puntos. Puntuaciones mayores indican un estadio más avanzado de la EP.

Las variables secundarias (y también asociados con la visita de la semana 12) fueron:

- proporción de sujetos que lograron el paso de un estado OFF a un estado ON, dentro de los 60 minutos posteriores a la administración del fármaco del estudio en la clínica y que lo mantenían 60 minutos después de la administración según la evaluación subjetiva del examinador (respondedor ON);
- cambio en la puntuación UPDRS-III a los 20 minutos después del tratamiento de un período OFF, respecto al valor previo a la administración del fármaco;
- proporción de sujetos que mejoraron según la escala de impresión clínica global de cambio de los pacientes (PGI-C) (los sujetos se definieron como "mejoraron en la escala de calificación PGI-C" si su calificación de PGI-C fue "mucho mejor", "mejor" o "un poco mejor");
- cambio en la puntuación UPDRS-III a los 10 minutos después del tratamiento de un período OFF, respecto al valor previo a la administración del fármaco;

- cambio con respecto a la visita inicial en el tiempo total en OFF evaluado en intervalos de 30 minutos por el sujeto y registrado en el diario de EP durante los tres días previos a la visita de la semana 12.

El análisis estadístico de las variables se realizó de forma jerarquizada, evaluando en primer lugar las diferencias para todas las variables entre placebo y la dosis alta (84 mg), siguiendo el orden en que se han presentado las variables, y posteriormente para la dosis baja (60 mg).

Se aleatorizaron 351 pacientes, de los cuales 339 inhalaron una dosis de la medicación del estudio: 112 pacientes fueron aleatorizados a placebo, 113 pacientes a levodopa inhalada 60 mg y 114 pacientes a levodopa inhalada 84 mg. El estudio se realizó por intención de tratar. De los 339 pacientes incluidos en los análisis de eficacia y seguridad, 290 pacientes (85,5%) completaron el estudio.

Las características basales fueron similares entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 65 años. La mayoría de los participantes del estudio eran de raza blanca. La mayoría de los participantes fueron tratados en EE.UU. (73,2%), seguido de Polonia (19,5%). Los hombres constituían más del 70% de los participantes del estudio. La mayoría de los pacientes (212 pacientes, 62,5%) no tenían antecedentes de tabaquismo, 119 (35,1%) pacientes eran exfumadores y 8 (2,4%) pacientes eran fumadores activos. La dosis diaria media de LD fue de 827,5 mg, el tiempo OFF diario medio fue de 5,5 horas y el número de períodos OFF al día fue de 3,5. La puntuación inicial de UPDRS-III en OFF fue 34,5.

El cambio en la puntuación UPDRS-III a los 30 min después de la administración de la medicación del estudio respecto al valor previo a la administración del fármaco fue de -5,91 para el grupo de placebo y -9,83 para la dosis de 84 mg de levodopa inhalada. La diferencia media de mínimos cuadrados entre levodopa inhalada 84 mg y placebo fue de -3,92, siendo estadísticamente significativa ( $p = 0,009$ ), aunque sin alcanzar los 5 puntos de diferencia para los cuales fue calculada la muestra.

En cuanto a las variables secundarias:

- El porcentaje de respondedores (paso de OFF a ON), fue del 55,6% para el grupo de dosis de 60 mg, 57,7% para el grupo de dosis de 84 mg y 36,1% para el placebo. Esta diferencia con el placebo fue estadísticamente significativa solo para la dosis de 84 mg ( $p = 0,0027$ ).
- Las diferencias en los cambios en la UPDRS-III (-6,49 para el grupo placebo y -9,04 para la dosis de 84 mg de levodopa inhalada), a los 20 minutos no fueron estadísticamente significativas, por lo que el resto de variables a partir de este punto en la jerarquía no se consideran estadísticamente significativas.
- En cuanto a la puntuación PGI-C, la proporción de sujetos que percibieron alguna mejora (mucho mejor, mejor, o algo mejor) fue del 71,4% para levodopa inhalada 84 mg, 61,6% para levodopa inhalada 60 mg y

46,4% para el grupo de placebo ( $p = 0,026$  para la dosis de 60 mg y  $p < 0,001$  para la dosis de 84 mg).

- El tiempo OFF medido por el diario de la EP en la semana 12 fue de 4,92, 4,92 y 5,59 horas para levodopa inhalada 60 mg, levodopa inhalada 84 mg y placebo, respectivamente. La diferencia con el placebo en el tiempo OFF diario fue de -0,10 h (IC del 95%: -0,66; 0,46,  $p = 0,722$ ) para la dosis de 60 mg de levodopa inhalada y de -0,01 h (IC del 95%: -0,55; 0,56,  $p = 0,978$ ) para la dosis de 84 mg.
- Todas las comparaciones para la dosis baja (60 mg), incluida la variable principal, quedaron fuera del análisis formal debido a la jerarquización del análisis, por lo que se consideran análisis exploratorios.

#### Estudio CVT-301-003

Fue un estudio de fase 2b aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (América del Norte y Europa) en el que se comparaba levodopa inhalada frente a placebo para el tratamiento de hasta 3 episodios OFF al día en sujetos con EP con fluctuaciones motoras (12). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir placebo o levodopa inhalada. El estudio tuvo un período de selección (7-35 días), un período de tratamiento de doble ciego (2 semanas a 60 mg o placebo) y un período de tratamiento de 2 semanas con 84 mg o placebo.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del estudio CVT-301-004. El tratamiento se realizó en 4 visitas en un período de 4 semanas. La primera dosis de placebo o levodopa inhalada (60 mg) se administró la primera semana mientras que en las visitas de las semanas 2 y 4 se administró placebo o levodopa inhalada (84 mg). La medicación basal para la EP de cada paciente no podía modificarse durante todo el estudio.

La variable principal del estudio fue el cambio en la UPDRS-III a los 10-60 minutos después de recibir el tratamiento, respecto al valor previo a la administración del fármaco, valorado en la visita de la semana 4. Las variables secundarias fueron el tiempo para el paso de estado OFF a ON, el porcentaje de respondedores, la PGI C, y el tiempo diario en ON y en OFF evaluados después de 2 semanas de uso de levodopa inhalada 84 mg y 2 semanas de uso de levodopa inhalada 60 mg.

Se cribaron inicialmente 134 pacientes, de los cuales hubo 45 fallos de selección, 15 de ellos (11%) se debieron a que los sujetos no podían realizar la espirometría o no cumplían con los criterios de elegibilidad para la espirometría. Se aleatorizaron 89 pacientes, 45 al grupo placebo y 44 al de tratamiento activo; no hubo diferencias en las características basales entre ambos grupos.

Al final de la semana 4 el cambio absoluto desde la predosis fue de -10,02 para 84 mg y -3,07 para placebo. La diferencia con el placebo fue de 6,95 puntos (IC del 95%, -10,31, -3.60) y significativa ( $p < 0,001$ ) (criterio de valoración principal). También se observó un cambio similar con respecto a los valores previos a la dosis para los

sujetos tratados con 60 mg de levodopa inhalada en la semana 2 (variable secundaria); es decir, el cambio absoluto desde el momento previo a la administración del fármaco fue -9,90 para 60 mg y -5,30 para placebo. La diferencia con el placebo fue -4,6 (IC del 95%: -7,9, -1,3) y significativa ( $p = 0,007$ ) (12). En cuanto a las variables secundarias exploratorias, se observó una reducción en el tiempo OFF diario para levodopa inhalada 84 mg en la semana 4 de -1,6 h comparado con -0,8 con placebo; la diferencia con el placebo fue de -0,9 h (IC del 95%: -1,73; -0,02;  $p = 0,045$ ).

#### Estudios a largo plazo

Los estudios de apoyo para evaluar la eficacia de levodopa inhalada a largo plazo fueron el estudio de extensión CVT-301-004 (CVT-301-004E) (10), y un ensayo aleatorizado abierto (CVT-301-005) (11).

#### *Estudio CVT-301-004E*

El estudio de extensión fue un estudio a largo plazo de hasta 52 semanas (10). Los pacientes que habían recibido placebo durante el estudio CVT-301-004 se asignaron al azar a levodopa inhalada 60 mg o levodopa inhalada 84 mg. En total se trataron 312 pacientes. Entre un 68% y un 84% de los pacientes pasaron del estado OFF al ON dentro de los 60 minutos posteriores a la administración de levodopa inhalada (60 o 84 mg) en las diferentes visitas del estudio. Además, el porcentaje de pacientes que informaron una mejora en la PGI-C fue entre el 65% y el 92% a lo largo de las visitas del estudio.

#### *Estudio CVT-301-005*

El estudio CVT-301-005 (11) fue un estudio de 12 meses, abierto, aleatorizado, multicéntrico (América del Norte, Europa e Israel) que investigó la seguridad respiratoria de levodopa inhalada 84 mg para el tratamiento de hasta 5 períodos OFF al día en pacientes con EP. Los pacientes ( $N=398$ ) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a levodopa inhalada 84 mg o a recibir el tratamiento estándar. Las valoraciones de eficacia sólo se llevaron a cabo para los pacientes asignados al grupo de tratamiento. La puntuación en la UPDRS-III mejoró desde el momento previo a la administración del fármaco hasta los 60 minutos posteriores en todas las evaluaciones realizadas; entre un 80%-85% pasaron del estado OFF a ON durante los 60 minutos posteriores a la administración y así permanecieron; y más del 75% de pacientes reportaron mejoras en la PGIC. Por último, el período OFF disminuyó entre 1,32-1,42 h/día.

#### **Seguridad**

Han participado en el programa de desarrollo clínico de levodopa inhalada un total de 1.103 sujetos en 11 estudios clínicos, incluidos 951 pacientes con EP, de los cuales 897 sujetos recibieron al menos 1 dosis de levodopa inhalada, incluidos 754 pacientes con EP.

La seguridad del tratamiento con levodopa inhalada en pacientes con EP se ha estudiado en cuatro estudios

clínicos (6, 7, 12, 13). En estos estudios se ha expuesto a 270 pacientes con EP a múltiples dosis de levodopa inhalada en estudios controlados con placebo (6,7) y a 583 pacientes en estudios controlados con una cohorte observacional o no controlados a largo plazo (12,13). La seguridad pulmonar a largo plazo se evaluó mediante espirometría y DLco (capacidad de difusión de monóxido de carbono).

El perfil de seguridad de levodopa inhalada es consistente con el perfil de seguridad bien conocido de levodopa, al que se añaden tos y las infecciones respiratorias por la inhalación de un polvo seco. Los eventos adversos más frecuentes notificados en los estudios clínicos de levodopa inhalada fueron: tos (15,6%), caídas (8,7%), infección del tracto respiratorio superior (5,8%), discinesia (5,7%) y decoloración del esputo (2,8%). Los investigadores no consideraron ninguna de las caídas relacionada con el fármaco. Las evaluaciones de seguridad pulmonar aguda y crónica no mostraron diferencias entre el tratamiento con levodopa inhalada comparado con placebo o el tratamiento estándar en los parámetros de espirometría y DLco. Los valores de los signos vitales, laboratorio y ECG no mostraron alteraciones aparentes en la seguridad.

En general, el análisis de conjunto de los eventos adversos (EA) reportados no difirió entre la exposición a corto y largo plazo. Los datos presentados sobre infección del tracto respiratorio superior indican que este EA no solo se notificó con más frecuencia con la dosis de 84 mg en comparación con el placebo, sino que también duró más en comparación con el placebo y el tratamiento estándar.

Estos EA son bien conocidos para levodopa o bien están relacionados con la vía de administración. La vía de administración provoca irritación del tracto pulmonar, sin embargo, las funciones pulmonares no se ven afectadas. Según las evaluaciones individuales de la gravedad de la infección respiratoria intercurrente, levodopa inhalada puede mantenerse o interrumpirse hasta que se resuelvan los síntomas respiratorios. Debido al riesgo de broncoespasmo, no se recomienda el uso de levodopa inhalada en pacientes con asma, EPOC u otra enfermedad pulmonar crónica subyacente.

### Valoración del beneficio clínico

Las fluctuaciones motoras son una de las complicaciones más incapacitantes en los pacientes con EP, especialmente las que aparecen de forma impredecible. Además, es habitual que, al componente motor característico de las mismas, se asocien síntomas no motores muy penosos como angustia, depresión, o dolor. Levodopa inhalada se propone como tratamiento de rescate para los episodios OFF que presentan los pacientes con EP que tienen fluctuaciones motoras. En los estudios presentados, el efecto de levodopa inhalada ha resultado positivo en la mejora de la UPDRS-III, en el porcentaje de respondedores, y en la PGI-C.

- En el estudio 004, la UPDRS-III en OFF (variable principal) del grupo placebo tenía una puntuación basal media de 35,4, mientras que en el de la levodopa inhalada era de 33,0 (8). A los 30 min la puntuación bajó en el grupo placebo -5,91, frente a los -9,83 del de levodopa inhalada. La diferencia fue de -3,92 (IC 95% (-6,84; -1,00),  $p=0,009$ ), estadísticamente significativa, aunque sin alcanzar los 5 puntos de diferencia para los cuales fue calculada la muestra. En el estudio 003 al final de la semana 4 a los 10- 60 minutos después de recibir el tratamiento (variable principal), el cambio absoluto desde el valor previo a la administración del fármaco fue de -10,02 para 84 mg y -3,07 para placebo. La diferencia con el placebo fue de 6,95 puntos (IC del 95%, -10,31, -3,6) y significativa ( $p < 0,001$ ) (12). Hay dos estudios que valoran la relevancia clínica de la modificación de la UPDRS. En uno de ellos se considera relevante una reducción en la UPDRS-III con la siguiente gradación: de al menos 2,7 puntos, relevancia mínima; 4,5-6,7, relevancia moderada; y 10,7-10,8, relevancia importante (11). En el otro estudio se considera que el cambio mínimo relevante serían 5 puntos (14). Esta reducción se consideraría de relevancia clínica. A pesar de que no se ha establecido explícitamente una relevancia clínica de la modificación de la UPDRS-III *a priori*, en el estudio 004, los autores calcularon el tamaño de la muestra asumiendo una diferencia en el cambio medio de la escala UPDRS-III de 5 puntos, siendo la diferencia media de mínimos cuadrados entre levodopa inhalada 84 mg y placebo de -3,92, ( $p = 0,009$ ) (8, 12).
- El porcentaje de pacientes respondedores, es decir, que pasan de una situación OFF a una situación ON, fue del 36,1% con placebo y de 57,5% con levodopa inhalada (dosis 84 mg), con una diferencia de un 21,6%,  $p=0,003$ . Se trata de una variable secundaria con un porcentaje de mejora relevante. El NNT sería 5 (IC 95%, [2,8, 12,6]) (tabla 3).

### DISCUSIÓN

Inbrija<sup>®</sup> es una nueva forma galénica de presentación de levodopa, en este caso como polvo inhalado. Ofrece la ventaja sobre la levodopa oral de evitar el paso gástrico, que está enlentecido en la EP, y por tanto favorece su paso al torrente sanguíneo, y tras atravesar la barrera hematoencefálica, alcanzar la neurona dopaminérgica. Este enlentecimiento en el vaciado gástrico es una de las causas de las fluctuaciones motoras, pero no es la única.

Una de las debilidades del desarrollo de levodopa inhalada es el hecho de que en los estudios clínicos con pacientes con EP solo se haya comparado con placebo o con tratamiento habitual, pero sin tratamiento de rescate. Levodopa inhalada debería haberse comparado con al menos dos alternativas terapéuticas para el tratamiento de los episodios OFF con fluctuaciones motoras impredecibles. La primera debería haber sido levodopa por vía oral. Se asume que el enlentecimiento gástrico sería el

impedimento para conseguir un efecto beneficioso rápido con la levodopa oral, pero debería haberse demostrado. La segunda sería el tratamiento con apomorfina en inyecciones subcutáneas intermitentes. Este segundo fármaco es el tratamiento estándar para los episodios OFF (4,5). La apomorfina requiere tanto hacer un test en la consulta para determinar la dosis adecuada para cada paciente como valorar la tolerabilidad (esencialmente náuseas, vómitos e hipotensión). Por este motivo a los pacientes se les premedica con domperidona desde unos días antes de realizar el test de apomorfina. Las inyecciones son subcutáneas y requieren un adiestramiento del paciente y cuidador. El efecto de apomorfina en inyecciones subcutáneas para el rescate de OFF es de 4 a 12 min, siendo más rápido que el reportado con levodopa inhalada, y dura unos 90 minutos (5).

Aunque los resultados de la variable tiempo en OFF no mostraron diferencias en el estudio pivotal 004, sí se mostraron en el estudio 003, siendo la diferencia con placebo de -0,9 h (IC del 95%: -1,73; -0,02;  $p = 0,045$ ) (12). Por otro lado, las medidas de paso del estado OFF al ON en la vista de la semana 12 (variable principal), se realizaron en un entorno casi “experimental”, lo cual puede limitar la extrapolación de los resultados.

El perfil de levodopa inhalada es favorable puesto que es bien tolerado y mejora en un porcentaje significativo de pacientes este tránsito de OFF a ON, con una NNT de 5 (IC 95%, [2,8, 12,6]) desde la perspectiva del examinador y una NNT de 4 (IC 95%, [2,56, 8,05]) para la PGI-C. Este NNT lo calculamos con variables secundarias, porque tal como se indicó antes la elección del cambio en la UPDRS-III como variable principal solo permite un análisis estadístico sin que pueda establecerse la relevancia clínica de ese cambio puesto que no se ha definido antes del estudio.

La población estudiada se compone de pacientes relativamente jóvenes, siendo la media de alrededor de 65 años, habiendo transcurrido entre 8-9 años desde el diagnóstico no se disponen de muchos datos en pacientes de edad avanzada.

Levodopa inhalada requiere también un adiestramiento para el uso del inhalador, así como para determinar el efecto en el paso de OFF a ON. Por los estudios realizados con levodopa inhalada parecería también necesario o al menos recomendable realizar una espirometría para determinar la capacidad respiratoria del paciente en el estado OFF, máxime cuando esto fue un criterio de exclusión en los estudios.

Otras alternativas como la estimulación cerebral profunda, perfusión intestinal de levodopa y perfusión subcutánea de apomorfina son mucho más invasivas, y generalmente están reservadas para pacientes con un grado de complejidad mayor o en estadios más avanzados de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

Levodopa inhalada es un tratamiento que se ha indicado para tratar los episodios OFF de los pacientes con EP que presentan fluctuaciones motoras impredecibles.

Los dos estudios pivotaes disponibles (fase IIB y III) fueron realizados frente a placebo, por lo que no se realizaron comparaciones frente a levodopa oral o apomorfina. Se han mostrado diferencias estadísticamente significativas a favor de levodopa inhalada frente a placebo en su variable principal (cambio en la sección motora de la escala UPDRS-III), si bien su relevancia clínica presenta incertidumbre en el estudio principal de fase III. La variable secundaria, tasa de respondedores obtuvo resultados favorables a levodopa inhalada. En el tiempo OFF diario medido en la semana 12 no se detectaron diferencias comparado con placebo, aunque sí se observó en el estudio 003 a la semana 4 de tratamiento con levodopa inhalada 84 mg (12).

La única alternativa útil sería apomorfina en inyecciones subcutáneas, un fármaco con quien levodopa inhalada no se ha comparado. Apomorfina se administra mediante una pluma precargada, lo cual puede producir rechazo en algunos pacientes por la necesidad del uso de agujas, pero permite ser administrada por el cuidador. Además, requiere un pre tratamiento antiemético y la definición de la dosis en cada paciente). Inbrija® se administra por vía inhalada, requiere una adecuada función respiratoria en OFF para ser útil, un adiestramiento de los pacientes y la capacidad de empleo en periodos OFF. La seguridad de Inbrija® es similar a levodopa, con la particularidad de que puede producir tos como efecto adverso propio de la formulación. Esto hace que no esté indicado para pacientes con patología respiratoria.

La eficacia de levodopa inhalada en términos de función motora (UPDR III) y el porcentaje de respondedores ON parece ser algo menor que la obtenida con apomorfina, aunque no se dispone de comparaciones directas.

Levodopa inhalada es una opción terapéutica para el tratamiento intermitente de las fluctuaciones motoras episódicas (períodos OFF) impredecibles en pacientes adultos con EP tratados con levodopa/IDD en los que no se haya conseguido un adecuado control de las fluctuaciones motoras, tras la administración de otras alternativas terapéuticas como los inhibidores de la catecol-amino-metiltransferasa (ICOMT), inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) o los agonistas dopaminérgicos, en los que apomorfina no sea una opción adecuada por su perfil de tolerabilidad y cuando los pacientes tengan una adecuada función respiratoria, sean capaces de realizar correctamente la técnica de administración y de reconocer el periodo OFF.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **INBRIJA®** (levodopa) en el tratamiento intermitente de las fluctuaciones motoras episódicas (episodios OFF) impredecibles en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con levodopa/IDD. **Su financiación se restringe al tratamiento de pacientes en los que no se haya conseguido un adecuado control de las fluctuaciones motoras, tras la administración de otras alternativas terapéuticas como los inhibidores de la catecol-amino-metiltransferasa (ICOMT), inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) o los agonistas dopaminérgicos, en los que apomorfina no sea una opción adecuada por su perfil de tolerabilidad y cuando los pacientes tengan una adecuada función respiratoria, sean capaces de realizar correctamente la técnica de administración y de reconocer el periodo OFF.**

El tratamiento deberá ser prescrito por especialistas en neurología con experiencia en las fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson.

## REFERENCIAS

- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-21. doi:10.1038/nrdp.2017.13
- Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2019. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
- Olanow CW, Poewe W, Rascol O, Stocchi F. On-Demand Therapy for OFF Episodes in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021;36(10):2244-2253. doi:10.1002/MDS.28726
- Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(9):1023-1030. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.06.012
- van Laar T, Jansen ENH, Essink AWG, Neef C, Oosterloo S, Roos RAC. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1993;95(3):231-235. doi:10.1016/0303-8467(93)90128-4
- Lipp MM, Batycky R, Moore J, Leinonen M, Freed MI. Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2016;8(360):360ra136.
- Safirstein BE, Ellenbogen A, Zhao P, Henney HR, Kegler-Ebo DM, Oh C. Pharmacokinetics of Inhaled Levodopa Administered With Oral Carbidopa in the Fed State in Patients With Parkinson's Disease. *Clin Ther*. 2020;42(6):1034-1046. doi:10.1016/j.clinthera.2020.04.004
- LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, 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(2):145-154. doi:10.1016/S1474-4422(18)30405-8
- LeWitt PA, Pahwa R, Sedkov A, Corbin A, Batycky R, Murck H. Pulmonary safety and tolerability of inhaled levodopa (CVT-301) administered to patients with Parkinson's disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2018;31(3):155-161. doi:10.1089/jamp.2016.1354
- Farbman ES, Waters CH, Lewitt PA, 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. *Park Relat Disord*. 2020;81:144-150. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.10.029
- 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(1):64-70. doi:10.1001/ARCHNEUROL.2009.295
- LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31(9):1356-1365. doi:10.1002/mds.26611
- Bartus RT, Emerich D, Snodgrass-Belt P, et al. A pulmonary formulation of L-dopa enhances its effectiveness in a rat model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(2):828-835. doi:10.1124/JPET.103.064121
- Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord*. 2006;21(8):1200-1207. doi:10.1002/mds.20914

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Juan Carlos Martínez Castrillo.** Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. IRYCIS. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

### **Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Federación Española de Párkinson, la Sociedad Española de Neurología, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.



## ANEXO

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Apomorfina	Inbrija
Presentación	Apomorfina en pen (Apo-Go Pen)	Levodopa en polvo inhalado
Posología	1 a 10 mg	42 mg
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de fluctuaciones motoras (fenómenos “on-off”) en pacientes con enfermedad de Parkinson que no están suficientemente controlados con la medicación antiparkinsoniana oral.	Tratamiento intermitente de fluctuaciones motoras episódicas (episodios OFF) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con un inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa.
Efectos adversos	Náuseas, vómitos, hipotensión	Tos
Utilización de recursos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad hacer un test de apomorfina en una consulta especializada.</li> <li>• Precisa premedicación con domperidona al inicio del tratamiento</li> <li>• Se administra en inyección subcutánea, requiere el uso de agujas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de adiestramiento, más sencillo que el test de apomorfina</li> <li>• No precisa premedicación</li> <li>• Se administra inhalado</li> </ul>
Conveniencia	Respuesta rápida (4-12 <u>min</u> )	Respuesta intermedia (30 min)
Otras características diferenciales	En caso de situación OFF grave, puede resultar difícil de administrar por el propio paciente	En caso de situación OFF grave, la capacidad respiratoria puede ser una limitación para la inhalación

**Tabla 2.** Resumen de los parámetros farmacocinéticos de levodopa tras la administración oral e inhalada en sujetos sanos

Parámetro	Tratamiento		
	Sinemet 25/100 (N = 24)	60 mg Levodopa inhalada (N = 24)	84 mg Levodopa inhalada (N = 24)
AUC0-4h (h•ng/mL)	2430 (28,8)	1000 (24,9)	1320 (32,9)
DN-AUC0-4h (h•ng/mL/mg)	24,3 (28,8)	16,7 (24,9)	15,8 (32,9)
AUC0-24h (h•ng/mL)	3080 (29,0)	1300 (27,2)	1790 (31,8)
DN-AUC0-24h (h•ng/mL/mg)	30,8 (29,0)	21,7 (27,2)	21,4 (31,8)
Cmax (ng/mL)	1640 (35,7)	532 (29,2)	708 (33,9)
DN-Cmax (ng/mL/mg)	16,4 (35,7)	8,86 (29,2)	8,43 (33,9)
C10min (ng/mL)	89,9 (158,1)	352 (43,2)	434 (54,4)
Cmin (ng/mL)	23,7 (50,8)	20,4 (48,2)	24,8 (40,4)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (minutos)	45 (19-122)	30 (10-120)	30 (10-120)
t1/2 (h)	2,16 (52,0)	2,16 (53,1)	2,38 (72,0)
Vz/F (L)	124 (87,2)	172 (64,6)	172 (66,0)

Abreviaturas: AUC = área bajo la curva; C10min = concentración plasmática a los 10 minutos postdosis; Cmax = concentración plasmática máxima; Cmin = concentración plasmática mínima; CV% = porcentaje del coeficiente de variación; DN = dosis normalizada; N = número de sujetos; t1/2 = vida media; Tmax = tiempo al pico plasmático máximo; Vz/F = volumen de distribución aparente. Datos expresados en media (DE) o mediana (rango).

**Tabla 3.** Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT. Por los datos aportados en los estudios solo puede determinarse el efecto sobre el porcentaje de respondedores, variable evaluada por el examinador, y el PGI-C, variable controlada por el paciente. El PCI-C se ha dicotomizado en buena-excelente respuesta y en alguna respuesta.

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N (97)	Tratamiento control N (97)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Porcentaje de pacientes respondedores	56 (57,7%)	35 (36,1%)	21,6% (IC95 : 7,94% a 35,36%)	p=0,003	5 (2,83 a 12,60)
PGI-C, respuesta buena o excelente	37 (36,7%)	14 (14,4%)	23,7% (IC95 : 11,78% a 35,64%)	p<0,001	4 (2,81 a 8,49)
PGI-C, alguna respuesta	70 (71,4%)	45 (46,4%)	25,8% (IC95 : 12,43% a 39,12%)	p<0,001	4 (2,56 a 8,05)