



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evaluación de efectividad y seguridad de levodopa más benserazida y pramipexol, rasagilina, rotigotina en monoterapias o en terapias combinadas con levodopa comparadas entre sí o con bromocriptina, ropirinol, selegilina, biperideno y amantadina en monoterapias o en terapias combinada con levodopa para el tratamiento de enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en Colombia

(Protocolo)

Agosto del 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Metodólogos

Castro García, Paula Andrea. Economista. Universidad de Antioquia.

Contreras Ortiz, Javier Orlando. Médico Pediatra, Magíster en Ciencias Clínicas. Universidad de Antioquia.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Expertos temáticos

Sonia Catalina Cerquera. Cleves. Médico cirujana, especialista en Neurología, especialista en enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento, magíster en Competencias Médicas Avanzadas. Asociación Colombiana de Neurología.

Gustavo Barrios. Médico General, neurólogo, especialista en Neurología, subespecialista en trastornos del movimiento. Hospital Occidental de Kennedy.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad y seguridad se realizará por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la ampliación progresiva del plan de beneficios de salud en Colombia.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, en el marco del Contrato 243 de 2016.

Conflictos de interés

Los autores declaran bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia. www.iets.org.co subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2016.

1. Antecedentes

1.1. Condición de salud de interés

Es una condición neurológica que fue conocida en la medicina India como Kampavata y en la antigüedad occidental como “parálisis agitante”, descrita por Galeno. El médico inglés James Parkinson, la describió por primera vez en la modernidad en un artículo publicado en 1817 (Ensayo sobre la parálisis agitante), con una serie de 6 pacientes entre los 50 y los 60 años de edad, que presentaban temblor continuo en reposo, con rigidez muscular, posturas anormales y lentitud en sus movimientos voluntarios (bradicinesia) sin afectar su inteligencia ni sus sentidos; denominada en su nombre como enfermedad de Parkinson (EP) por el neurólogo Jean Martin Charcot.

La fisiopatología de la EP se origina en la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars, la muerte neuronal también ocurre en menor medida en núcleos catecolaminérgicos y serotoninérgicos en el tallo cerebral, el hipotálamo, algunas regiones de la corteza (neuronas corticales pequeñas) y en el núcleo basalis de Meynert. No hay una prueba que diferencie esta condición de otras con manifestaciones clínicas similares.

Al conjunto de signos: hipocinesia (pobreza de movimientos), bradicinesia (lentitud de movimiento), rigidez y temblor de reposo se le denomina parkinsonismo y es el cuadro clínico clásico de la EP pero también este cuadro está presente en otras condiciones (1/4 veces) la enfermedad isquémica cerebral, enfermedades degenerativas como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o la atrofia multisistémica (MSA), y en intoxicación por medicamentos.

La EP se presenta típicamente en edades avanzadas, pero tiene una forma de presentación temprana que se manifiesta antes de los 50 años relacionada a mutaciones genéticas (10%) y toxinas ambientales.(1, 2)

Los reportes de frecuencia de la EP en el mundo varían, en Reino Unido se estima en 100-180 / 100.000 habitantes con una incidencia anual de 4-20 / 100.000 habitantes, en Estados Unidos se estima en 55.6 - 77.8 / 100.000 habitantes con una incidencia anual de 13.4 / 100.000 habitantes, en Europa se estima en 65.6 - 12,500 / 100.000 con una incidencia anual de 5 346 / 100.000 habitantes (1, 3-5). En Colombia se ha reportado una prevalencia de 4,7 (IC95%: 2,2 a 8,9).(6)

En general hay una prevalencia que aumenta con la edad y una mayor prevalencia e incidencia de la EP en los hombres.

La condición tiene una evolución progresiva, irreversible con una secuencia de tres hitos grandes en el compromiso: el paso de manifestaciones unilaterales a bilaterales, la aparición de desequilibrio y finalmente la pérdida de independencia funcional.

El esfuerzo terapéutico se enfoca en los siguientes aspectos: frenar la progresión de la enfermedad, el alivio sintomático de los síntomas motores y no motores, la prevención de fluctuaciones motoras y discinesias.(7)

Para los dos últimos objetivos, las opciones se agrupan en medicamentos anticolinérgicos, agonistas dopaminérgicos derivados o no de la ergotamina y Levodopa acompañada de inhibidores de la carboxidopa. Las indicaciones varían según la edad del paciente, la gravedad de la condición al inicio del tratamiento y el tiempo de evolución.

1.2. Tecnologías en salud de interés

Levodopa más inhibidor de la DOPA descarboxilasa (benserazida), Pramipexol en monoterapia o en terapia combinada con Levodopa, Rasagilina en monoterapia o en terapia combinada con Levodopa, Rotigotina en monoterapia o en terapia combinada con levodopa

2. Alcance de la evaluación

En esta evaluación de tecnología se contrastan los beneficios clínicos (efectividad) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de Levodopa más benserazida y Pramipexol, Rasagilina, Rotigotina en monoterapias o en terapias combinadas con levodopa para el tratamiento de enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en Colombia, comparadas entre si o con Bromocriptina, Ropirinol, Selegilina, Biperideno y Amantadina en monoterapias o en terapias combinada con levodopa. Esta evaluación es prioritaria para informar la toma de decisiones en salud y para definir de la lista de exclusiones en el marco de lo dispuesto en el Artículo 15 de la Ley 1751 de 2015, como uno de los criterios para la ampliación progresiva del Plan de Beneficios establecido por parte del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

2.1. Pregunta de evaluación

El desarrollo de la presente evaluación estará en el marco de la pregunta descrita en la Tabla 1, que surgió del refinamiento y validación con médicos especialistas en neurología clínica y trastornos del movimiento. La pregunta se presenta desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICO “Población, Intervención, Comparación y Desenlaces (del inglés outcomes).

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO

Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías	Pacientes (independientemente del sexo) con enfermedad de Parkinson inicial y avanzada Se considerarán pacientes con las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados.
Intervención: la tecnología en salud de interés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Levodopa más inhibidor de la DOPA descarboxilasa (benserazida) ▪ Pramipexol en monoterapia o en terapia combinada con levodopa ▪ Rasagilina en monoterapia o en terapia combinada con levodopa ▪ Rotigotina en monoterapia o en terapia combinada con levodopa
Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todas las intervenciones anteriormente descritas ▪ Bromocriptina ▪ Ropirinol en monoterapia o en terapia combinada con levodopa ▪ Selegilina en monoterapia o en terapia combinada con levodopa ▪ Biperideno en monoterapia o en terapia combinada con levodopa ▪ Amantadina en monoterapia o en terapia combinada con levodopa
Desenlaces (del inglés outcomes): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que son relevantes de examinar sobre el uso de las tecnologías	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Control de síntomas ▪ Control de las complicaciones motoras ▪ Progresión de la enfermedad ▪ Retraso de aparición de las complicaciones motoras ▪ Tiempo sintomático (tiempo en <i>off</i>) ▪ Calidad de vida relacionada con la salud <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos (de cualquier tipo y gravedad). ▪ Abandono de terapia por eventos adversos <p>Para cada uno de los desenlaces se aceptarán las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados Tanto la intervención como los comparadores se considerarán en cualquier dosis, concentración, forma farmacéutica y vía de administración.</p>

	Estos desenlaces han sido seleccionados sin conocer <i>a priori</i> la magnitud, dirección y significancia estadística de los efectos.
Tiempo	El mayor tiempo de seguimiento según lo reportado en los estudios seleccionados.

Se consultó a los expertos clínicos cuáles de los desenlaces propuestos consideraban prioritarios para informar la toma de decisiones, y ellos manifestaron que todos los desenlaces propuestos en la pregunta PICO eran de carácter prioritario.

1. Metodología

Se seguirán los siguientes pasos para el desarrollo de la evaluación de efectividad y seguridad definidos a partir de la pregunta de evaluación validada y con base en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones de Efectividad y Seguridad de Tecnologías en Salud del IETS (20):

- a. Definición de criterios de elegibilidad (ver Tabla 2).
- b. Búsqueda de evidencia (ver Tabla 3).
- c. Tamización de referencias y selección de estudios (ver Tabla 3).
- d. Evaluación de la calidad de los estudios (ver Tabla 3).
- e. Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos (ver Tabla 3).
- f. Extracción de datos y síntesis de la evidencia (ver Tabla 3).

Tabla 2. Criterios de elegibilidad de la evidencia sobre la efectividad y seguridad

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Población, intervención, comparación, desenlaces y tiempo (si aplica): los criterios se encuentran predefinidos en la Tabla 1. ▪ Estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o de estudios observacionales, incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis (clásico, de comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples). Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que los estudios correspondan a revisiones sistemáticas. Si no se encuentran revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios. - Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: últimos cinco años en el caso de revisiones sistemáticas y sin restricción de fechas para el caso de estudios primarios. - Reporte de resultados: estudios que informen estimaciones del efecto individuales (para estudios primarios) o combinadas (metanálisis) a partir de estudios con un mismo diseño, que sean atribuibles específicamente a la tecnología de interés (no como grupo terapéutico), para al menos una comparación y un desenlace objeto de la evaluación.
Criterios de exclusión	Ninguno.

Tabla 3. Métodos para la búsqueda, tamización, selección y síntesis de la evidencia.

Componente	Descripción
Búsqueda de evidencia	<p>Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.</p> <p>1. Búsqueda en bases de datos electrónicas</p> <p>Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes: MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid), EMBASE (plataforma Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley), LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)</p> <p>En caso de requerirse la búsqueda de ensayos clínicos, se consultarán además de las anteriores, las siguientes bases de datos: Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley), WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.</p> <p>Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave</p> <ul style="list-style-type: none"> - paralysis agitans, symptoms Parkinson's, Parkinson's disease, idiopathic Parkinson's disease, primary parkinsonism - dihidroxifenilalanina, levodopa, inhibit dopa decarboxylase or ddc, inhibit peripheral metabolism of levodopa, carbidopa, benserazida o serazida - dopamine agonist non-ergoline class, pramipexole, rotigotine, ropinirole - irreversible inhibitor of monoamine oxidase-b, propargylamine derivative, rasagiline - selegiline - dopamine agonist ergoline derivative, bromocriptine - anticholinergic type, biperiden - nmda receptor antagonists, amantadine <p>La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se validará mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptará para las diferentes fuentes de información.</p> <p>Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.</p> <p>Adicionalmente se llevará a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre (UMC), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) y Food and Drug Administration (FDA).</p>

<p>Tamización de referencias y selección de estudios</p>	<p>La tamización de referencias basada en título y resumen se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Un revisor realizará la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados se resumirán mediante un diagrama PRISMA.</p>
<p>Evaluación de la calidad de los estudios</p>	<p>La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisión sistemática: AMSTAR. ▪ Revisión sistemática con comparaciones indirectas o metanálisis en red: herramienta ISPOR. ▪ Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. ▪ Estudios de cohortes: herramienta SIGN. ▪ Estudios de pruebas diagnósticas: QUADAS 2.
<p>Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos</p>	<p>Las RSL seleccionadas para la síntesis de evidencia deben ser objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisión sistemática con fecha de búsqueda menor o igual a dos años: deben actualizarse con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión y la fecha actual, consultando las bases de datos WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y CENTRAL para revisiones sistemáticas de ECA o MEDLINE y EMBASE para revisiones sistemáticas de otro tipo de estudio primario. • Revisión sistemática con fecha de búsqueda mayor a dos años o RSL con métodos de búsqueda no exhaustivos (esto es cuando la revisión no incluya las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y al menos otro método de búsqueda complementario): deben actualizarse sin restringir los estudios por su fecha de publicación, incluyendo las fuentes listadas en la sección “Búsqueda en bases de datos electrónicas”, y emplear al menos otro método de búsqueda complementario. <p>Para las revisiones sistemáticas con ITC o MTC, deben buscarse ECA con comparaciones directas entre las tecnologías de interés desde la fecha de búsqueda de la revisión hasta la fecha actual, consultando las bases de datos WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y CENTRAL.</p> <p>Deben emplearse las estrategias de búsqueda originales de la revisión que es objeto de la actualización, siempre y cuando el reporte de las estrategias de búsqueda sea completo; en caso contrario, deben usarse las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, limitándolas por el tipo de estudio correspondiente. Las búsquedas deben realizarse sin restricción de idioma.</p>

<p>Extracción de datos y síntesis de la evidencia</p>	<p>Se extraerán las características y las medidas del efecto de los estudios incluidos, y se reportarán de manera narrativa o en tablas de evidencia, y en el formato establecido en Manual Metodológico para el desarrollo de Evaluaciones de Efectividad y Seguridad del IETS.</p> <p>En los casos pertinentes se explorará el desarrollo de metanálisis <i>de novo</i> considerando de forma previa la heterogeneidad clínica, metodológica y estadística.</p> <p>Los datos extraídos serán sometidos a un control de calidad por un segundo revisor.</p> <p>Se incluirá un perfil de evidencia GRADE para efectividad y seguridad o validez diagnóstica cuando: § La RSL seleccionada para la síntesis de evidencia incluya el perfil de evidencia GRADE con las comparaciones y desenlaces de interés. § Se generan estimaciones combinadas del efecto, bien sea, metanálisis de novo, clásico o indirecto. Para mayor información sobre la metodología, se sugiere revisar los manuales de GRADE Working Group (3) y Singh y cols (15).</p>
---	---

2. Preguntas para consulta

- ¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo?
- ¿Existen consideraciones especiales sobre el uso de las tecnologías, que sean pertinentes contemplar para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada por el grupo desarrollador de la evaluación y será incluida en el reporte final a discreción del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Referencias bibliográficas

1. National Collaborating Centre for Chronic C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians of London; 2006 (UK)
2. Castilla PM. ENFERMEDAD DE PARKINSON.
3. Morens DM, White LR, Davis JW. RE: "THE FREQUENCY OF IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE BY AGE, ETHNIC GROUP, AND SEX IN NORTHERN MANHATTAN, 1988–1993". American Journal of Epidemiology. 1996;144(2):198.
4. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. American Journal of Epidemiology. 2003;157(11):1015-22.
5. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. European Neuropsychopharmacology. 2005;15(4):473-90.
6. Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE, Geneco G. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. Rev Panam Salud Pública. 2003;14(2):105.
7. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. The Lancet. 2004;363(9423):1783-93.