

Droxidopa (Northera®) en hipotensión ortostática neurogénica por enfermedad de Parkinson

**Revisión de evidencia de la Comisión Nacional de
Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia
Clínica (CONETEC) para el Régimen de Acceso de
Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)**

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°21

Fecha de realización: 15 de septiembre de 2023

Fecha de última actualización: 15 de septiembre de 2023



**Ministerio de Salud
Argentina**

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización por parte de los Estados Unidos de droxidopa (Northera®) en adultos con hipotensión ortostática neurogénica sintomática se basa en tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III. Cabe señalar que la agencia estadounidense la ha autorizado en 2014, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos aún no lo ha hecho.

Estos estudios demostraron que en pocas personas con hipotensión ortostática moderada por enfermedad de Parkinson, la droxidopa frente a placebo podría mejorar al muy corto plazo algunas puntuaciones para la evaluación de los síntomas, y aumentar la presión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, existen dudas si estas mejoras son clínicamente importantes y las personas que recibieron el fármaco presentaron mayores tasas de eventos adversos que llevaron a su discontinuación. No se halló evidencia que evalúe la droxidopa frente a otros tratamientos farmacológicos disponibles para la población objetivo, como tampoco si estos beneficios se mantienen en el tiempo.

No se hallaron evaluaciones económicas ni recomendaciones para Argentina y Latinoamérica. Instituciones de referencia relevadas en países de altos ingresos no la mencionan dentro de sus recomendaciones y tampoco dan cobertura. Según los precios de adquisición relevados para Estados Unidos, el costo mensual del tratamiento sería aproximadamente de ARS 655.707 a 3.920.353.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Manuel Donato, Lucas González

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) con el objetivo de colaborar con el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales que no han sido autorizados aún para su comercialización, o se encuentran autorizados, pero no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC (Decreto 344/23) es un organismo desconcentrado, dependiente del Ministerio de Salud Nacional, que realiza evaluaciones y emite recomendaciones técnicas sobre la incorporación, desinversión, forma de uso, financiamiento y cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no transcurren por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La hipotensión ortostática (HO) es definida como una reducción de la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o una reducción de la presión arterial diastólica de al menos 10 mmHg, generalmente dentro de los primeros tres minutos después de estar de pie o de inclinar la cabeza hacia arriba sobre una mesa inclinada.¹ Muchos trastornos pueden causar HO, siendo los principales mecanismos la disfunción barorrefleja, la depleción grave de volumen y los eventos adversos de los medicamentos. La HO se define como sintomática cuando la persona experimenta mareos, aturdimiento, síncope, dolor muscular en el cuello y los hombros e incluso angina al pararse.²

La OH neurogénica ocurre por disfunción barorrefleja y las neuronas simpáticas posganglionares no liberan noradrenalina de forma adecuada. La presión arterial cae progresivamente después de estar de pie porque la acumulación gravitacional de sangre en las piernas no puede compensarse mediante vasoconstricción simpática. La liberación subnormal de norepinefrina produce vasoconstricción alterada y volumen vascular intratorácico reducido, los cuales contribuyen a la hipotensión ortostática.^{1,2}

La disfunción autonómica, incluida la disfunción barorrefleja que causa HO neurogénica, es una característica clínica común de las sinucleinopatías, que se caracterizan patológicamente por inclusiones neuronales citoplasmáticas (cuerpos de Lewy) o gliales que contienen alfa-sinucleína que se encuentran en el cerebro y los nervios autónomos periféricos de las personas con enfermedad de Parkinson. La prevalencia de HO neurogénica aumenta con la edad y la duración de la enfermedad, estando presente entre el 20 y el 60 % de las personas con esta enfermedad.^{1,2}

El objetivo del tratamiento de pacientes con HO neurogénica no está orientado a fijar una presión arterial objetivo sino en atenuar los síntomas, y reducir el riesgo de caídas, de daño a órganos diana y la mortalidad. En personas con OH asintomático y síntomas leves se debe comenzar con educación y medidas no farmacológicas (suspender medicamentos que exacerben la HO, aumentar la ingesta de sal y agua, modificar las actividades diarias y el estilo de vida, utilizar medias de compresión y fajas abdominales, etc.), donde se debe instaurar el tratamiento farmacológico solamente en aquellos que no responden a medidas no farmacológicas o tienen síntomas graves. Entre los tratamientos farmacológicos disponibles se mencionan la fludrocortisona, midodrina, atomoxetina y droxidopa (único no comercializado en Argentina), solos o combinados entre ellos. Otros tratamientos alternativos en estudio como la piridostigmina, eritropoyetina y medicamentos antiinflamatorios no esteroides también se han descrito. La selección del tratamiento depende de las características y necesidades específicas de cada paciente, así también como del grado de denervación simpática periférica que es determinada por los niveles plasmáticos de norepinefrina.^{2,3}

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de droxidopa (Northera®) en personas con hipotensión ortostática neurogénica por enfermedad de Parkinson.

TECNOLOGÍA

La droxidopa, un análogo de aminoácido sintético que se metaboliza a norepinefrina y puede aumentar la presión arterial al causar vasoconstricción de las arterias y venas periféricas. Se han observado aumentos menores y temporales en los niveles plasmáticos de norepinefrina después de la administración de droxidopa.⁴

La dosis inicial es de 100 mg por vía oral 3 veces al día, ajustando la dosis cada 24 a 48 horas según síntomas en incrementos de 100 mg 3 veces al día (dosis diaria máxima de 1800 mg). Su administración junto con tranilcypromina y agentes simpaticomiméticos (adrenalina, noradrenalina, dopamina, etc.) está contraindicada debido a que puede resultar en un mayor riesgo de reacción hipertensiva, incluida hemorragia intracerebral. También se debe evitar su administración junto con carbidopa debido al riesgo de reducir la eficacia de la droxidopa, y junto con midodrina o inhibidores no selectivos de la monoaminooxidasa debido al riesgo de aumento de la presión arterial.^{2,4}

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 2014 ha autorizado la comercialización de droxidopa (Northera®) para el tratamiento de mareos ortostáticos, aturdimiento, o la “sensación de que está a punto de desmayarse” en pacientes adultos con HO neurogénica sintomática causada por insuficiencia autonómica primaria (enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica e insuficiencia autonómica pura), deficiencia de dopamina beta-hidroxilasa y neuropatía autonómica no diabética.⁵ La agencia añade que no se ha establecido la eficacia más allá de 2 semanas de tratamiento y que la respuesta al tratamiento debe evaluarse periódicamente. Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*), no ha autorizado su comercialización a la fecha.⁶

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo del uso de droxidopa (Northera®) en hipotensión ortostática neurogénica por enfermedad de Parkinson.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15 de septiembre de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Droxidopa[MeSH] OR Droxidopa*[tiab]) AND (Parkinson Disease[MeSH] OR Parkinson*[tiab])

EVIDENCIA CLÍNICA

Hauser y cols. publicaron en 2028 un análisis integrado de los estudios disponibles sobre droxidopa frente a placebo para el tratamiento de la HO neurogénica en adultos con enfermedad de Parkinson.⁷ El análisis incluyó tres ensayos clínicos de fase III multicéntricos (NOH301, NOH302 y NOH306B) que evaluaron droxidopa en personas con HO neurogénica sintomática por enfermedad de Parkinson y otras causas.⁸⁻¹⁰ Estos ensayos inicialmente aleatorizaron un total de 332 personas con enfermedad de Parkinson (droxidopa [n=171] o placebo [n=162]), sin embargo, 25 personas (n=21 para droxidopa y n=5 para placebo) interrumpieron el tratamiento antes de las primeras mediciones de resultados y no se incluyeron en los análisis de eficacia.

Para los tres ensayos clínicos, los participantes debían tener HO neurogénica sintomática, definida como una disminución documentada de ≥ 20 mmHg en la presión arterial sistólica o ≥ 10 mmHg en la presión arterial diastólica dentro de los tres minutos de estar de pie. Para el estudio principal en personas con enfermedad de Parkinson con un seguimiento a 2 semanas, los participante además debían tener un severidad moderada de sus síntomas (puntuación compuesta de ≥ 3 en el Cuestionario de Hipotensión Ortostática (OHQ, su sigla del inglés *Orthostatic Hypotension Questionnaire*) y de ≥ 3 en la escala de Impresión Clínica Global-Severidad, (Clinical Global Impression-Severity scale). Se excluyeron personas con tratamientos farmacológicos específicos, con arritmia cardíaca significativa o antecedentes de enfermedad cardíaca, hepática o renal significativa y neuropatía diabética.

Droxidopa (n=150) en comparación con placebo (n=157), a la semana de tratamiento obtuvo mejoras estadísticamente significativa para la puntuación compuesta OHQ (media -2,56 vs -1,91 unidades, diferencia de -0,65 unidades; p=0,014), la puntuación compuesta para la evaluación de los síntomas de hipotensión ortostática (OHSA, su sigla del inglés *Orthostatic Hypotension Symptom Assessment*) con una media de -2,50 vs -1,87 unidades, diferencia de -0,63 unidades; p=0,022); y la puntuación compuesta de escala de actividad diaria de hipotensión ortostática (OHDAS, su sigla del inglés *Orthostatic Hypotension Daily Activity Scale*) con una media de -2,62 vs -1,95 unidades, diferencia de -0,67; p=0,029. Sin embargo, estas mejoras parecerían no haber alcanzado las diferencias mínimas clínicamente relevantes definidas.¹¹ También, se observó que la droxidopa frente a placebo aumentó la presión arterial sistólica/diastólica media en bipedestación y las tasas de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento. Los eventos adversos notificados con más frecuencia en los grupos de droxidopa incluyeron dolor de cabeza, mareos, náuseas e hipertensión.

COSTOS

Según los precios de venta de los Estados Unidos, el mismo rondaría en unos USD 1.794, USD 3.579 y USD 5.363 para las cápsulas de 100, 200 y 300mg. Con estos precios y las dosis antes detalladas, el costo mensual del tratamiento sería de USD 1.794 a 10.726 (ARS 655.707 a 3.920.353 septiembre 2023).^{12,13}

No se hallaron evaluaciones económicas para Argentina o Latinoamérica sobre la tecnología en la indicación evaluada. Un estudio de costo-efectividad publicado en 2016 concluyó que la droxidopa podría ser costo-efectiva frente a placebo desde la perspectiva del pagador estadounidense.¹⁴ Sin embargo, esta evaluación tiene las limitaciones propias de la evidencia relevada y no incorpora datos reales sobre el estándar de cuidado en ese país.

RECOMENDACIONES

No se hallaron recomendaciones para Argentina o Latinoamérica sobre la tecnología en la indicación evaluada. La Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento en 2019 menciona, entre otros medicamentos, que la droxidopa es posiblemente una opción de tratamiento para la HO neurogénica.¹⁵ Las fundaciones de Parkinson para Estados Unidos y Canadá no la mencionan.

El medicamento no ha sido evaluado, y por lo tanto no es cubierto, por la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) y el Plan de Beneficios Farmacéuticos (PBS, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Scheme*) de Australia.

REFERENCIAS

1. Palma JA, Kaufmann H, Aminoff MJ, et al. UpToDate. Mechanisms, causes, and evaluation of orthostatic hypotension. Published 2023. Accessed September 15, 2023. www.uptodate.com
2. Palma JA, Kaufmann H, Aminoff MJ, et al. UpToDate. Treatment of orthostatic and postprandial hypotension. Published 2023. Accessed September 15, 2023. www.uptodate.com.ar
3. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2020;26(1):154-177. doi:10.1212/CON.0000000000000816
4. Merative Micromedex. Droxidopa. Published 2023. Accessed September 15, 2023. www.micromedexsolutions.com
5. US Food and Drug Administration. Droxidopa. Published 2014. Accessed September 15, 2023. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=203202>
6. European Medicine Agency. Droxidopa. Published 2023. Accessed September 15, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=droxidopa
7. Hauser RA, Biaggioni I, Hewitt LA, Vernino S. Integrated Analysis of Droxidopa for the Treatment of Neurogenic Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(6):627-634. doi:10.1002/mdc3.12695
8. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014;83(4):328-335. doi:10.1212/WNL.0000000000000615
9. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H. Randomized Withdrawal Study of Patients With Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension Responsive to Droxidopa. *Hypertension*. 2015;65(1):101-107. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04035
10. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord*. 2015;30(5):646-654. doi:10.1002/mds.26086
11. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): validation of a novel symptom assessment scale. *Clin Auton Res*. 2012;22(2):79-90. doi:10.1007/s10286-011-0146-2
12. Droxidopa Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance. Drugs.com. Accessed September 16, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/droxidopa>
13. Banco de la Nación Argentina. Accessed September 16, 2023. <https://www.bna.com.ar/Personas>
14. François C, Hauser RA, Aballéa S, Dorey J, Kharitonova E, Hewitt LA. Cost-effectiveness of droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension: post-hoc economic analysis

of Phase 3 clinical trial data. *J Med Econ.* 2016;19(5):515-525.

doi:10.3111/13696998.2015.1136827

15. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-198. doi:10.1002/mds.27602

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud