



## INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME.

### I. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Pramipexol 0.25mg y 1mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Síndrome de piernas inquietas
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
<b>Número de casos anuales:</b>	100 casos

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Pramipexol
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Pramipexol 0.25mg tableta Pramipexol 1mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Pramipexol 0.25mg tableta : 07 registros sanitarios Pramipexol 1mg tableta : 09 registros sanitarios
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Levodopa 250mg + carbidopa 25mg tableta

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### Pregunta clínica

¿Cuál es la efectividad y seguridad de pramipexol para el tratamiento del Síndrome de piernas inquietas?

#### Estrategia de búsqueda

**Tipos de estudios:** La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

#### **Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Enero 2017.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Enero 2017.

<sup>3</sup> Haynes B: Of studies, Synthesis, Synopses, Summaries and Systems; the 5S's evolution of information services for evidence-based health care decisions, *Evidence Based Nursing*. 2007; 10: 6-7.



Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.

- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

##### **Indicación/condición clínica**

El Síndrome de Piernas Inquietas / Enfermedad de Willis-Ekbom (SPI / WED) se refiere a un deseo abrumador de mover las piernas, generalmente asociadas con sensaciones desagradables. El deseo de mover las piernas empeora en reposo y durante la noche y se alivia por el movimiento. El SPI se asocia comúnmente con trastornos del sueño y con movimientos involuntarios bruscos de las piernas durante el sueño, conocidos como movimientos periódicos de piernas durante el sueño (MPPS). Cuando existen alteraciones significativas del sueño o deterioro del funcionamiento diurno que coexisten con MPPS en ausencia de SPI u otros trastornos asociados, se utiliza el término trastorno de movimiento periódico de miembros (TMPM).<sup>4</sup>

##### **Epidemiología<sup>5</sup>**

Es una patología frecuente pero aún subdiagnosticada. Ekbom reportó una prevalencia aproximada de 5 % entre la población sueca. En los últimos años la prevalencia reportada en varios estudios oscila entre 2.5 a 15 %, rango amplio posiblemente por las diferencias en los criterios diagnósticos antes utilizados y las poblaciones estudiadas. Aunque la prevalencia aumenta con la edad, cerca del 25 % de los casos se inicia en la infancia y adolescencia.

El estudio epidemiológico más grande que es el estudio REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) con 23000 pacientes de centros de primer nivel de 5 países (EU, UK, Alemania, Francia y España), la prevalencia encontrada fue de 11.1 % para cualquier grado de síntomas, 9.6 % con síntomas leves, y 2.7 % con síntomas severos que probablemente tendrían que recibir tratamiento nocturno.

En el segundo estudio REST con más de 15000 personas, los síntomas de cualquier frecuencia ocurrieron en 7.2 % de la población, 5 % con síntomas semanales y 2.7 % con síntomas dos o más veces a la semana. Ambos estudios fueron conducidos principalmente en personas con ancestros europeos blancos donde se halló una mayor frecuencia de presentación en las mujeres que en los hombres. Recientemente se ha encontrado que la prevalencia en otros grupos poblacionales como los orientales (Japón 3 %, Singapur 0,1 %, India 0,8 %) es bastante inferior a la registrada en caucásicos

##### **Fisiopatología<sup>5</sup>**

Se desconoce la fisiopatología del SPI, aunque probablemente sea el resultado de una compleja interacción entre diferentes mecanismos: la herencia, el sistema dopaminérgico y el hierro sérico.

<sup>4</sup> Tarsy D, Silber MH. Treatment of restless legs syndrome/WillisEkbom disease and periodic limb movement disorder in adults. UpToDate®. [Last Update: Sep 06, 2016] [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>5</sup> Montes Gaviria, MI. Síndrome de piernas inquietas. Enfoque diagnóstico y tratamiento. Acta Neurol Colomb 2009;25:84-90



En un estudio reciente de asociación genómica se identificaron variantes comunes en 3 regiones genómicas: MEIS 1, BTBD9 y MAP2K5, en los cromosomas 2p, 6p, y 15 q respectivamente, proponiéndose un modelo de herencia autosómico dominante con penetrancia elevada, calculándose que estos tres genes contribuyen al 70 % de las causas genéticas del SPI.

El compromiso del sistema dopaminérgico es diferente a la existente en la enfermedad de Parkinson, como pone de manifiesto el hecho de que la terapia dopaminérgica en el SPI no parece originar fluctuaciones motoras ni discinecias. Se ha encontrado inconstantemente en los estudios de RM funcional una reducción de la función dopaminérgica presináptica, un menor potencial de unión de los receptores D2 estriatales postsinápticos y alteraciones talamocerebelosas o rubroprotuberanciales. También se ha indicado que puede existir un hipofuncionamiento del grupo dopaminérgico celular A11 en el tálamo parafascicular.

El hierro es también un factor importante implicado en la presentación del SPI, el metabolismo del hierro y la dopamina poseen un ritmo circadiano, con los niveles de ambos elevados a mediodía y reducidos en la medianoche. Se ha documentado el descenso de los depósitos de hierro cerebral. Los niveles de ferritina en el líquido cefalorraquídeo están disminuidos y se ha observado depleción del hierro en la sustancia negra y el putamen.

La exacta interacción entre la deficiencia de hierro y la disfunción dopaminérgica aún no es conocida. En teoría el hierro es necesario para la síntesis de dopamina, ya que la producción de ésta requiere ferritina como cofactor de la tiroxina hidroxilasa; por tanto, la deficiencia de hierro podría provocar las anomalías subyacentes de la dopamina, estas anomalías generarían la desinhibición de los impulsos inhibitorios supraespinales con la consiguiente facilitación de las vías espinales, posiblemente implicadas en el desarrollo de los síntomas.

**Clasificación**<sup>5</sup> Se clasifican en:

- Síndrome de Piernas Inquietas primaria: hay evidencia considerable de una contribución genética; más del 50 % de los pacientes reportan una historia familiar positiva. Se sugiere la existencia de un rasgo autosómico dominante con una alta tasa de penetrancia.
- Síndrome de Piernas Inquietas secundaria: cuando se presenta al mismo tiempo algún otro trastorno con relación conocida con el SPI. El SPI secundario es más frecuentemente debido a la deficiencia de hierro, a la enfermedad renal terminal, y el embarazo. La edad de inicio del SPI en las formas secundarias es más tardía y la progresión de los síntomas más rápida

## V. TRATAMIENTO

El Síndrome de Piernas Inquietas es una condición tratable que generalmente responde bien a la terapia farmacológica. Se han estudiado varios tratamientos en ensayos controlados aleatorizados, las principales clases de fármacos utilizados incluyen agentes dopaminérgicos, ligandos alfa 2 delta del canal de calcio, opiáceos y benzodiazepinas. El enfoque de tratamiento de TPM es similar al de SPI, aunque apoyado por considerablemente menos evidencia.

La selección de la terapia depende de varios factores, incluyendo la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, las comorbilidades (por ejemplo, dolor, depresión, ansiedad, antecedentes de comportamientos de control de los impulsos), los efectos secundarios del fármaco y las preferencias del paciente. Los objetivos de la terapia son



reducir o eliminar los síntomas de SPI y mejorar la función diurna, el sueño y la calidad de vida.<sup>6</sup>

## Sumarios

**Dynamed (2016)<sup>7</sup> Restless legs síndrome**, incluye las siguientes recomendaciones:

El ejercicio puede reducir los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas (SPI). (*Evidencia nivel 1*)

Durante el embarazo, utilizar un tratamiento no farmacológico como el hierro o el ácido fólico.

Opciones de medicación para el Síndrome de Piernas Inquietas consiste en lo siguiente:

- Para el síndrome de piernas inquietas intermitente, una dosis única de levodopa o pramipexol según sea necesario.
  - Los pacientes con síntomas SPI intermitentes que no requieren terapia diaria pueden ser tratados con levodopa más un inhibidor de dopa descarboxilasa (*American Academy of Sleep Medicine - AASM Guideline*)
  - Levodopa puede reducir los síntomas en pacientes con SPI. (*Evidencia nivel 2*)
  - Dosis inicial 50 mg, dosis máxima 200 mg
- Para síndrome de piernas inquietas diarias
  - Los agonistas de la dopamina reducen los síntomas de SPI (*Evidencia nivel 1*)
  - Los agonistas dopaminérgicos pueden ser más efectivos que la levodopa en pacientes con SPI (*Evidencia nivel 2*)
  - Los pacientes con moderada a severa SPI deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos no derivados de ergot, pramipexol o ropinirol (AASM estándar).
    - Pramipexol  
Pramipexol mejora los síntomas en pacientes con SPI de moderado a severo (*Evidencia nivel 1*)  
Dosificación aprobada para SPI idiopática moderada a severa.  
En Estados Unidos, dosis inicial 0,25 mg, dosis máxima 0,7 mg por vía oral una vez al día 2 horas antes de acostarse.  
En Europa, dosis inicial 0,125 mg, dosis máxima 0,54 mg, por vía oral una vez al día 2 horas antes de acostarse
    - Ropinirol  
Ropinirol administrado una vez al día antes de acostarse reduce la gravedad de SPI (*Evidencia nivel 1*).  
Dosis inicial 0,25 mg, dosis máxima 4 mg
  - Considerar los anticonvulsivantes para el tratamiento de segunda línea, o si hay síntomas de dolor asociados
    - Recomendaciones de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) para medicamentos anticonvulsivos en pacientes con SPI.
      - Los médicos pueden tratar a los pacientes con gabapentina enacarbil (Guía AASM).
      - Los médicos pueden tratar a los pacientes con gabapentina, pregabalina o carbamazepina (opción AASM)
    - Gabapentina enacarbil

<sup>6</sup> Tarsy D, Silber MH. Treatment of restless legs syndrome/WillisEkbom disease and periodic limb movement disorder in adults. UpToDate®. [Last Update: Sep 06, 2016] [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>7</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 114812, Restless legs syndrome (RLS); [updated 2016 Sep 18, cited 17 Enero 2017]; [about 26 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=114812&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required



- Gabapentin enacarbil asociado con mejoras en los síntomas de la International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) en pacientes con SPI primaria moderada a severa (*Evidencia nivel 2*).
- Dosis inicial 600 mg, dosis máxima 1,200 mg
- Gabapentina
  - Gabapentina puede reducir los síntomas y mejorar el sueño en pacientes con SPI (*Evidencia nivel 2*)
  - Dosis inicial 300 mg, dosis máxima 2 700 mg
- Pregabalina
  - La pregabalina puede reducir los síntomas de SPI en pacientes con SPI idiopática (*Evidencia nivel 2*)
  - Dosis inicial 25 mg, dosis máxima 300 mg

### Niveles de Evidencia

Evidencia nivel 1 (probablemente confiable):

Representa los resultados de la investigación que abordan los resultados clínicos y cumple con un extenso conjunto de criterios de calidad que minimiza los sesgos.

Hay dos tipos de conclusiones que pueden obtener una etiqueta de Nivel 1: niveles de evidencia para conclusiones derivadas de estudios individuales y niveles de evidencia para conclusiones con respecto a un cuerpo de evidencia.

Evidencia nivel 2 (nivel medio)

Representación de los resultados de la investigación que abordan los resultados clínicos y uso de algún método de investigación científica, pero que no cumple los criterios de calidad para lograr el etiquetado de la evidencia del nivel 1.

Evidencia nivel 3 (falta directa)

Representa reportes que no se basan en el análisis científico de los resultados clínicos. Los ejemplos incluyen series de casos, reporte de casos, opiniones de expertos y conclusiones extrapoladas indirectamente de estudios científicos.

**UpToDate (2016)<sup>8</sup> *Treatment of restless legs syndrome/WillisEkbom disease and periodic limb movement disorder in adults.*** Incluye las siguientes recomendaciones

El síndrome de las piernas inquietas / enfermedad de Willis-Ekbom es una condición tratable que generalmente responde bien a la terapia farmacológica. Una variedad de tratamientos para SPI se han estudiado en ensayos controlados aleatorios. Los objetivos de la terapia son reducir o eliminar los síntomas de SPI y mejorar la función diurna, el sueño y la calidad de vida.

- Las reservas de hierro deben evaluarse en todos los pacientes con SPI sospechados o establecidos. Se sugiere un ensayo de la terapia con hierro oral para pacientes con deficiencia de hierro o niveles bajos de ferritina normal (es decir, nivel de ferritina sérica <75 mcg / mL) (Grado 2C).
- Las opciones de terapia no farmacológica incluyen; evitar el uso de fármacos que agraven la condición y sustancias tales como cafeína, actividades de alerta mental, hemodiálisis diaria corta para pacientes con insuficiencia renal, ejercicio, masaje de piernas y aplicación de calor. En pacientes con síntomas leves y/o intermitentes, estas terapias pueden ser suficientes para aliviar los síntomas.

<sup>8</sup> Tarsy D, Silber MH. Treatment of restless legs syndrome/WillisEkbom disease and periodic limb movement disorder in adults. UpToDate®. [Last Update: Sep 06, 2016] [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- En pacientes con SPI crónico persistente a pesar de las terapias no farmacológicas, recomiendan la terapia farmacológica con un agonista de la dopamina no ergotamina o un ligando alfa 2 delta de los canales de calcio (Grado 1B). La elección entre las dos clases de fármacos se basa en la gravedad de los síntomas, la edad del paciente y las comorbilidades, los perfiles de efectos secundarios de fármacos y las preferencias del paciente.
  - Para los pacientes con SPI muy grave, depresión comórbida o síndrome metabólico / obesidad, sugieren la terapia inicial con un agonista de dopamina (pramipexol, ropinirol o rotigotina) en lugar de un ligando alfa 2 delta de los canales de calcio (Grado 2C).
  - Para pacientes con dolor comórbido, ansiedad o insomnio o antecedentes de trastorno de control de impulso o adicción asociado con el uso de un agonista de dopamina, se sugiere comenzar con un ligando alfa 2 delta de los canales de calcio (gabapentina enacarbil, gabapentina o pregabalina) (Grado 2C).
  - Para la mayoría de los otros pacientes, tratar inicialmente con un ligando alfa 2 delta de los canales de calcio debido al riesgo de aumento (augmentation) con agonistas dopaminérgicos, pero también deben considerarse otros efectos secundarios potenciales de los diversos fármacos. En general, los pacientes mayores son más propensos a los efectos secundarios de los ligandos alfa 2 delta de los canales de calcio. Si el primer fármaco elegido es ineficaz o poco tolerado, entonces se debe probar un fármaco de la otra clase.
- En pacientes con síntomas intermitentes que no son lo suficientemente frecuentes como para requerir terapia diaria pero que, sin embargo, son incapacitantes cuando ocurren, sugieren un ensayo de un agonista de dopamina o levodopa según sea necesario (Grado 2C). Otras opciones de tratamiento para los síntomas intermitentes incluyen benzodiacepinas y opioides.
- Cuando los síntomas de SPI son refractarios a la terapia de primera línea con un agonista de la dopamina o un ligando alfa 2 delta de los canales de calcio, las opciones de tratamiento incluyen terapia de combinación y opioides.
- El aumento (en inglés augmentation), que se refiere a un empeoramiento general de la gravedad de los síntomas de SPI, con una aparición temprana de los síntomas, latencia breve de los síntomas con reposo, duración más corta de la acción de los fármacos o diseminación de los síntomas al tronco o los brazos, es la complicación más común de la terapia dopaminérgica a largo plazo. El aumento puede ser manejado por alteración en el régimen de tratamiento.
- El SPI es común durante el embarazo. Muchos pacientes pueden ser manejados con éxito con la educación, suplementos de hierro si se indica, y estrategias no farmacológicas. Las terapias farmacológicas como clonazepam y carbidopa-levodopa pueden ser considerados para síntomas severos.
- El tratamiento del trastorno del movimiento periódico de las extremidades como una entidad distinta de SPI no está bien estudiado, pero el enfoque es similar al de SPI. Los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (PLMS) en ausencia de insomnio o somnolencia diurna excesiva no requieren tratamiento.



## Guías de Práctica Clínica

**European guidelines on management of restless legs síndrome (2012)<sup>9</sup>:** corresponde a un reporte de un grupo de trabajo conjunto por la *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, la *European Neurological Society (ENS)* y la *European Sleep Research Society (ESRS)*. Recomiendan lo siguiente:

### Recomendaciones fuertes

- El parche transdérmico de rotigotina (1-3 mg) es efectivo para el tratamiento a corto y largo plazo del SPI primario.
- Ropinirol es eficaz para mejorar los síntomas en SPI primario cuando se administra a una dosis promedio entre 2,1 y 3,1 mg / día a corto plazo.
- El pramipexol se considera eficaz a corto plazo a una dosis entre 0,25 y 0,75 mg
- Gabapentina enacarbil (1200 mg al día) es eficaz para el tratamiento a corto plazo de SPI primario.
- Pregabalina (150-450 mg al día) es efectiva para el tratamiento a corto plazo del SPI primario.
- Gabapentina es eficaz para el tratamiento a corto plazo del SPI primario.

### Recomendaciones débiles

- Hay evidencia de alta calidad que demuestra que Cabergolina (0.5-3 mg / día) mejora los síntomas de SPI; Sin embargo, la cabergolina no puede recomendarse debido a riesgos adversos graves.
- Existe evidencia de alta calidad que demuestra que la levodopa (Hasta 300 mg / día) mejora los síntomas de SPI. Sin embargo, dado el mayor riesgo de aumento (es decir, aparición precoz de los síntomas por la noche o incluso por la tarde, intensificación de los síntomas y una propagación de los síntomas hasta afectar a otras extremidades) en comparación con los agonistas dopaminérgicos, levodopa no debe administrarse a una dosis superior a 200 mg / día. En la práctica clínica, la levodopa es ahora establecida como un test de diagnóstico para SPI y como tratamiento a baja demanda en SPI esporádico. Por consiguiente el grupo de trabajo sólo puede hacer una recomendación débil para levodopa.

Los miembros del grupo de trabajo declaran haber recibido honorarios por asesoría o conferencias de las diferentes compañías farmacéuticas.

## Información de los Medicamentos

### PRAMIPEXOL<sup>10,11</sup>

Pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergótico con actividad intrínseca completa que se une con alta selectividad y especificidad a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2, con afinidad preferente por los receptores D3.

El mecanismo de acción de pramipexol en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas es desconocido. Existen evidencias neurofarmacológicas que sugieren la implicancia principalmente del sistema dopaminérgico.

<sup>9</sup> D. Garcia-Borreguero et al. European guidelines on management of restless legs síndrome. report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society European Journal of Neurology 2012, 19: 1385–1396

<sup>10</sup> Food and Drug Administration (FDA). MIRAPEX® (Pramipexol) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

<sup>11</sup> European Medicines Agency (EMA). MIRAPEXIN® (Pramipexol) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



## Farmacocinética

**Absorción:** Después de la administración oral, la absorción de pramipexol es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90% y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre 1 y 3 horas. La administración conjunta con alimentos no redujo la magnitud pero sí la velocidad de absorción. Pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad interindividual limitada de los niveles en plasma.

**Distribución:** En el ser humano, la unión a proteínas de pramipexol es muy baja (< 20%) y el volumen de distribución es grande (400 l). En la rata, se observaron elevadas concentraciones en tejido cerebral (aproximadamente 8 veces superiores en comparación con el plasma).

**Biotransformación:** Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción.

**Eliminación:** La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con C14 se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2%. El aclaramiento total de pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y el aclaramiento renal aproximadamente de 400 ml/min. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en ancianos.

### Dosis y administración:

La dosis inicial recomendada de Pramipexol es de 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) administrada una vez al día, 2-3 horas antes de acostarse. En los pacientes que requieran un alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4-7 días hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día (como se muestra en la siguiente tabla).

Pauta posológica de MIRAPEXIN		
Etapa de titulación	Dosis única diaria por la noche (mg de base)	Dosis única diaria por la noche (mg de sal)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* si es necesario		

La respuesta del paciente se debe evaluar después de tres meses de tratamiento y se debe reconsiderar la necesidad de continuar el tratamiento. Si el tratamiento se interrumpe más de unos pocos días debe reiniciarse titulando la dosis tal y como se indica en la tabla.

## **VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

### REVISIONES SISTEMATICAS / METAANALISIS

**Scholz et al (2011)<sup>12</sup>** Basado en una revisión de la organización Cochrane. Esta revisión sistemática incluyó 38 ensayos controlados aleatorizados con 7,365 adultos que

<sup>12</sup> Scholz H, Trenkwalder C, Kohlen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD006009.pub2.



compararon agonistas dopaminérgicos con placebo u otros tratamientos durante  $\geq 7$  días en adultos con síndrome de piernas inquietas.

35 ensayos compararon agonistas dopaminérgicos (cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina o sumanirole) con placebo

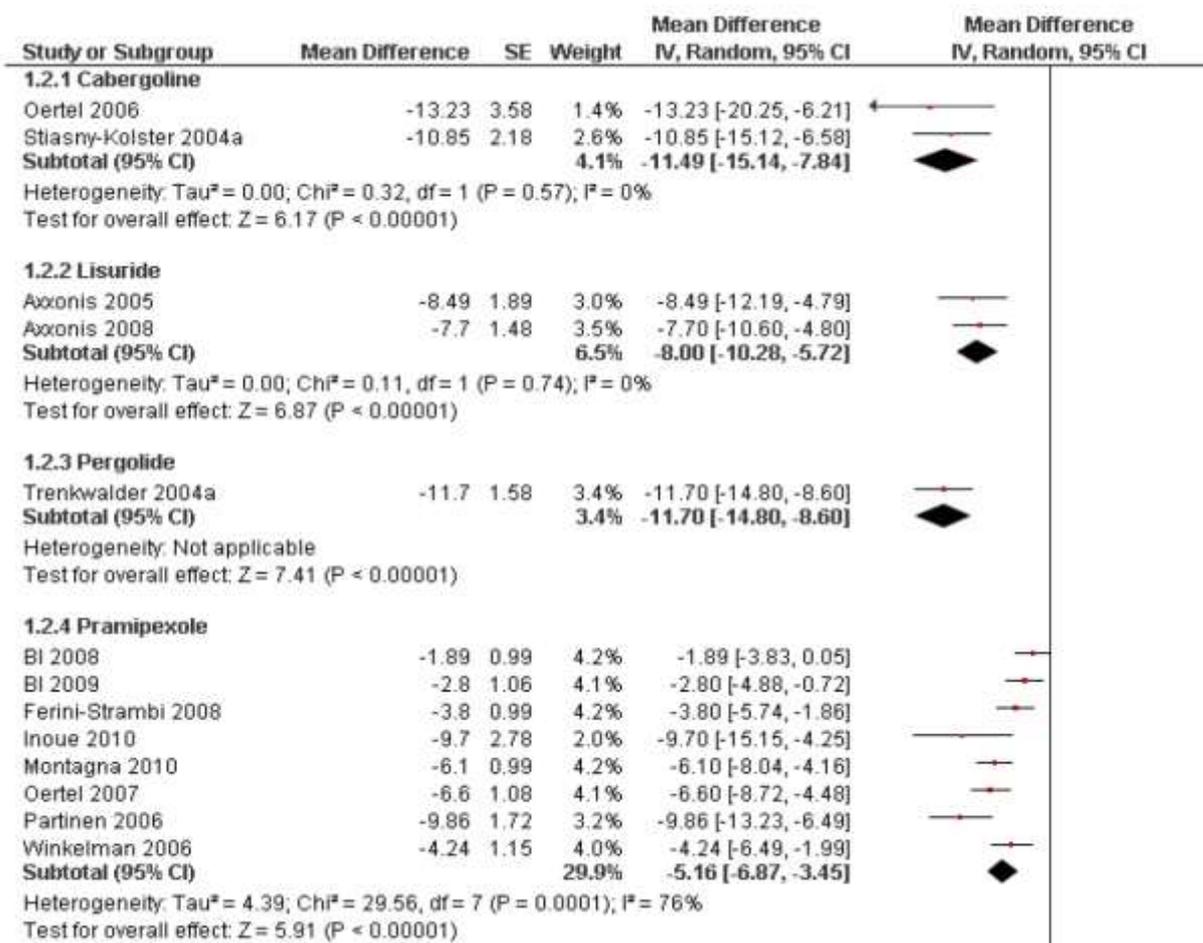
## RESULTADOS:

### **Cambio en la escala de síntomas- IRLS (escala de evaluación del Síndrome de las Piernas Inquietas)**

#### **Agonistas dopaminérgicos comparados con placebo**

En el análisis de 30 ensayos los agonistas dopaminérgicos comparados con placebo produjeron cambio en la línea de base de la IRLS con una diferencia de medias (DM) -5,74 puntos, (IC95% -4,74 puntos a -6,74 puntos) a favor de los agonistas dopaminérgicos (a menor puntaje mayor efecto). Esta comparación mostró una heterogeneidad considerable ( $I^2 = 75\%$ ). Los resultados del único ensayo cruzado coincidieron con la diferencia de medias general.

En un análisis de subgrupo por medicamento, el pramipexol contra placebo produjo un cambio en la línea de base del IRS con una DM -5,16, (IC95%: -6,88 a -3,43) estadísticamente significativo con heterogeneidad alta ( $I^2 = 76\%$ ). Sin embargo los efectos fueron algo menores comparados a cabergolina, lisurida y pergolida.

**Figure 3. Forest plot of comparison: I Dopamine agonists versus placebo, outcome: I.2 Medication subgroups: change on IRLS.**

**1.2.5 Ropinirole**

Adler 2004	-11.7	2.91	1.9%	-11.70 [-17.40, -6.00]
Allen 2004	-1.2	2.02	2.8%	-1.20 [-5.16, 2.76]
Benes 2010	-4.4	1.54	3.4%	-4.40 [-7.42, -1.38]
Bogan 2006	-3.7	0.85	4.4%	-3.70 [-5.37, -2.03]
GSK 2005	-9.91	2.5	2.3%	-9.91 [-14.81, -5.01]
GSK 2007	-5.87	0.91	4.3%	-5.87 [-7.65, -4.09]
GSK 2008	-4.7	2.81	2.0%	-4.70 [-10.21, 0.81]
GSK 2009	-2.5	1.08	4.1%	-2.50 [-4.62, -0.38]
Kushida 2008	-4.11	1	4.2%	-4.11 [-6.07, -2.15]
Trenkwalder 2004b	-3.01	1.03	4.1%	-3.01 [-5.03, -0.99]
Walters 2004	-2.5	1.07	4.1%	-2.50 [-4.60, -0.40]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>37.5%</b>	<b>-4.19 [-5.40, -2.97]</b>

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 2.17$ ;  $\text{Chi}^2 = 23.82$ ,  $\text{df} = 10$  ( $P = 0.008$ );  $I^2 = 58\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 6.75$  ( $P < 0.00001$ )

**1.2.6 Rotigotine**

Hening 2010	-4.96	1.03	4.1%	-4.96 [-6.98, -2.94]
Oertel 2008	-6.76	1.53	3.4%	-6.76 [-9.76, -3.76]
Oertel 2010	-6.6	2.56	2.2%	-6.60 [-11.62, -1.58]
Stiasny-Kolster 2004b	-12.4	2.91	1.9%	-12.40 [-18.10, -6.70]
Trenkwalder 2008	-7.9	1.56	3.4%	-7.90 [-10.96, -4.84]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>15.1%</b>	<b>-6.98 [-8.99, -4.96]</b>

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 2.23$ ;  $\text{Chi}^2 = 7.18$ ,  $\text{df} = 4$  ( $P = 0.13$ );  $I^2 = 44\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 6.78$  ( $P < 0.00001$ )

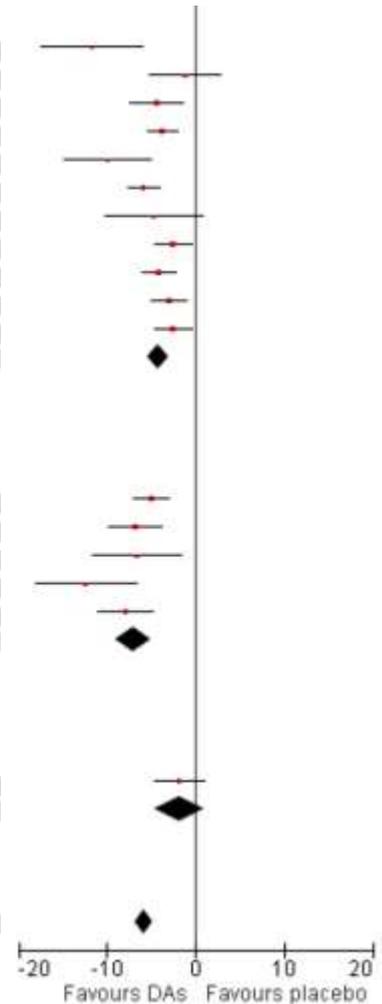
**1.2.7 Sumanriole**

Garcia-Borreguero 2007	-1.83	1.47	3.5%	-1.83 [-4.71, 1.05]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>3.5%</b>	<b>-1.83 [-4.71, 1.05]</b>

Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect:  $Z = 1.24$  ( $P = 0.21$ )

**Total (95% CI)** 100.0% **-5.74 [-6.74, -4.74]**

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 5.23$ ;  $\text{Chi}^2 = 115.20$ ,  $\text{df} = 29$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 75\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 11.24$  ( $P < 0.00001$ )

**Pramipexol comparado con levodopa**

En 2 ECA los agonistas dopaminérgicos (cabergolina o pramipexol) comparados con levodopa produjeron un cambio en la línea de base del IRLS con una diferencia de medias de  $-5.25$  [IC95%  $-8.40$  a  $-2.10$ ], a favor de los agonistas dopaminérgicos, esta diferencia fue estadísticamente significativa con heterogeneidad moderada ( $I^2 = 55\%$ )

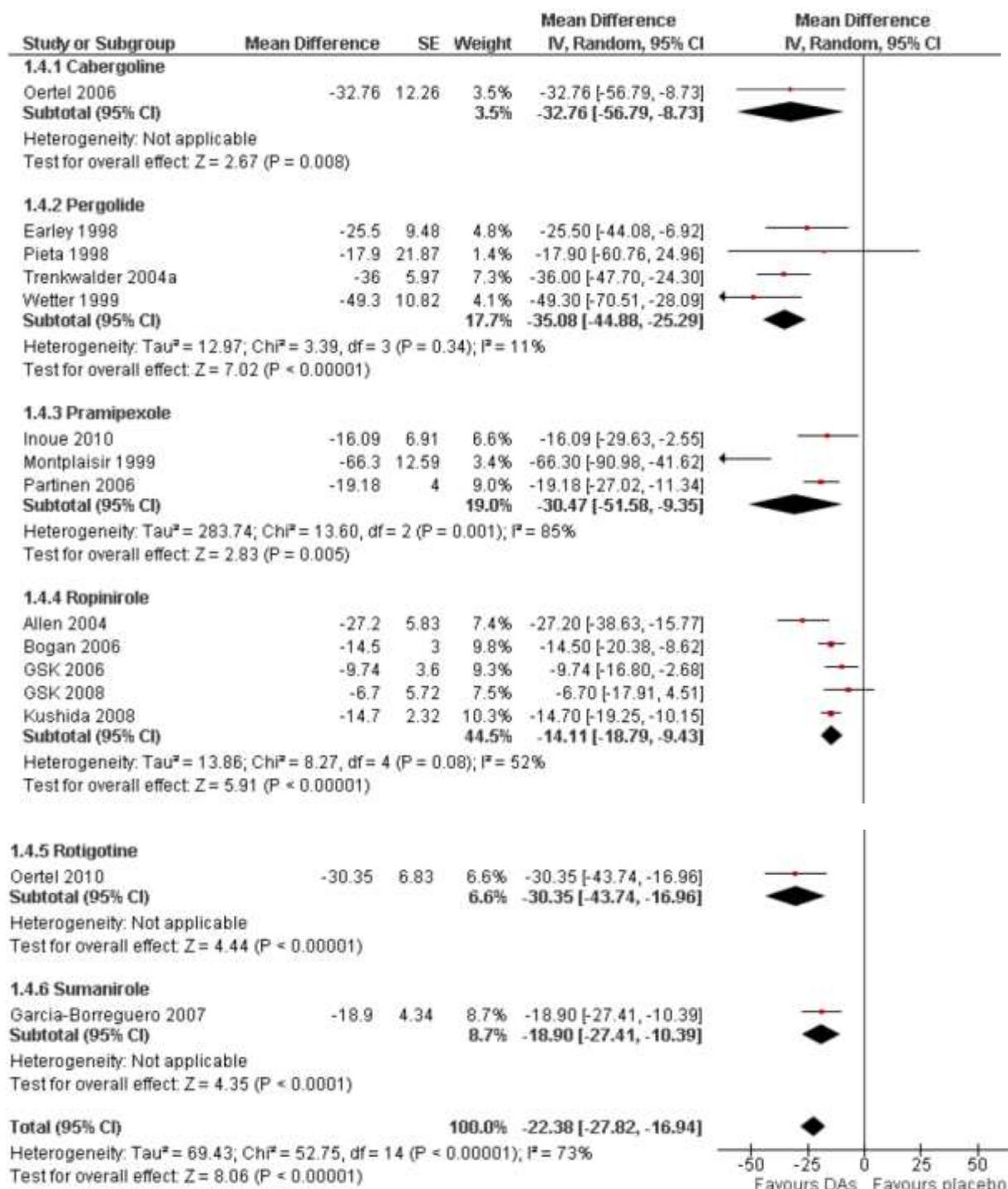
**Cambios en los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMSI) (calidad de sueño)****Agonistas dopaminérgicos comparados con placebo**

En el análisis de 15 ensayos los agonistas dopaminérgicos comparados con placebo produjeron una DM  $-22,38$  por hora de sueño, (IC95%  $-27.84$  por hora a  $-16,94$  por hora) que fue estadísticamente significativo a favor de los agonistas dopaminérgicos con una heterogeneidad alta ( $I^2 = 73\%$ ).

En el análisis de subgrupo, pramipexol comparado con placebo reportó una DM  $-30.47$  por hora, (IC95%  $-44.88$  a  $-25.29$ ) diferencia estadísticamente significativa a favor de pramipexol con una alta heterogeneidad ( $I^2 = 85\%$ ), Sin embargo los efectos fueron algo menores comparados a cabergolina y pergolida.



**Figure 4. Forest plot of comparison: I Dopamine agonists versus placebo, outcome: 1.4 Medication subgroups: change in periodic limb movements in sleep.**



### Pramipexol comparado con levodopa

En 1 ECA se comparó el pramipexol con la levodopa, y se obtuvo una diferencia de medias en la reducción del PLMSI de -3.80 por hora de sueño o en la cama [IC95% -9.08 a 1.48], esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P=0.16), con una baja heterogeneidad (I<sup>2</sup>= 16%)



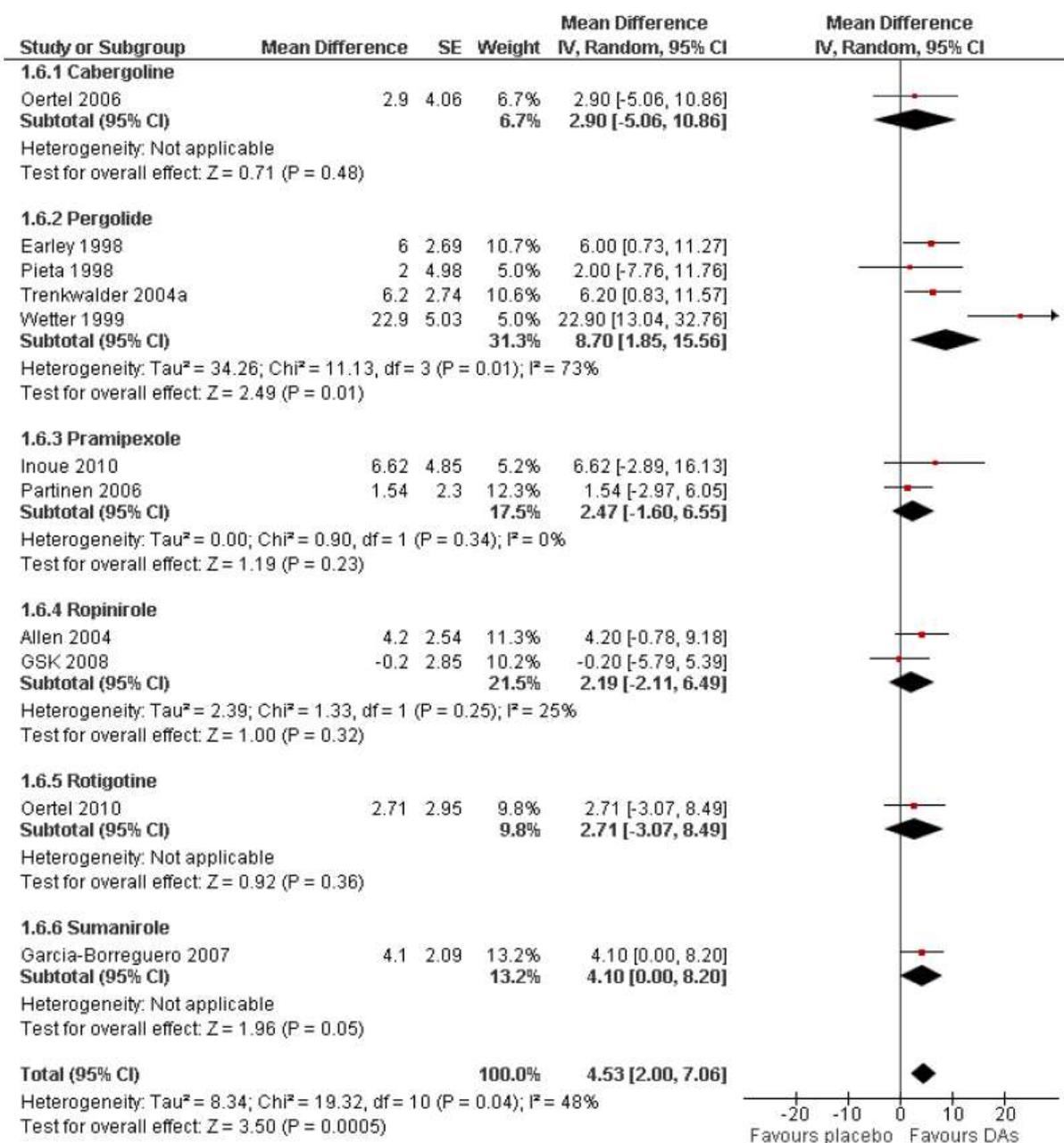
**Cambio en la eficiencia del sueño evaluada por polisomnografía**

**Agonistas dopaminérgicos comparados con placebo**

En el análisis de 11 ensayos los agonistas dopaminérgicos comparados con placebo reportaron una diferencia de medias de mejora en la eficiencia del sueño de 4,53% (IC95%: 2,00 a 7,06) favoreciendo a los agonistas dopaminérgicos, incluyendo efectos heterogéneos en los ensayos cruzados ( $I^2 = 48\%$ ).

En el análisis de subgrupo por medicamento, el pramipexol comparado con placebo reportó mejora en la eficiencia del sueño DM 2.47% (IC95% -1.60 a 6.55).

**Figure 5. Forest plot of comparison: I Dopamine agonists versus placebo, outcome: I.6 Medication subgroups: change in sleep efficiency.**





### Cambio en la impresión clínica global (CGI-I)

#### Agonistas dopaminérgicos comparados con placebo

En el análisis de 27 ensayos los agonistas dopaminérgicos respondieron en mayor medida en el CGI-I que los que recibieron placebo RR 1.44 (IC95%: 1.34 a 1.54) (I<sup>2</sup> = 49%).

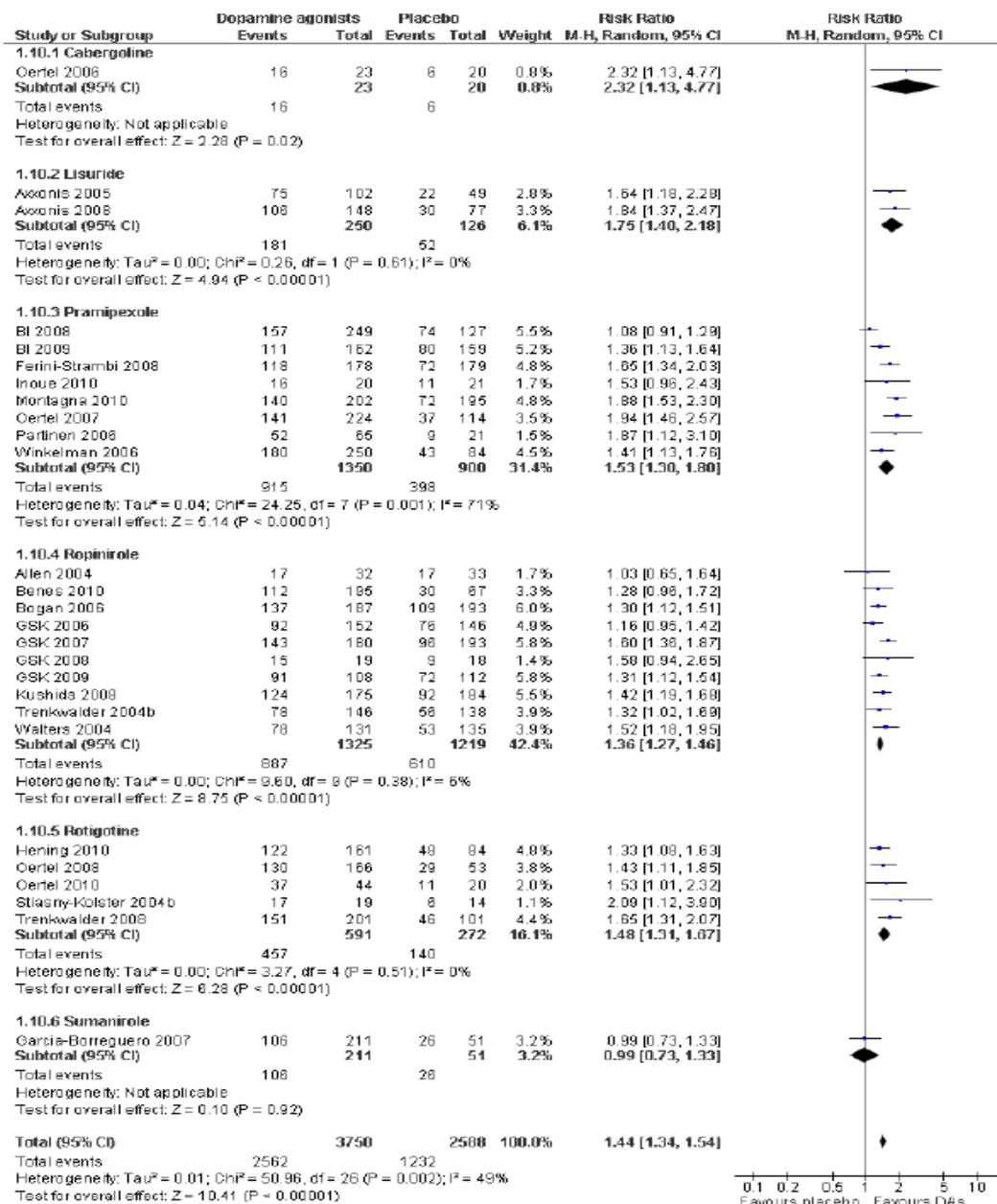
#### Pramipexol comparado con placebo

En el análisis de subgrupo por medicamento, el pramipexol comparado con placebo reportó RR 1.53 (IC95% 1.30 a 1.80).

#### Pramipexol comparado a levodopa

En el análisis de un ensayo, el pramipexol comparado con levodopa reportó un RR 0.95 (IC95% 0.61 a 1.48).

**Figure 7. Forest plot of comparison: I Dopamine agonists versus placebo, outcome: I.10 Medication subgroups: responder rates on CGI-I.**



0.1 0.2 0.5 1 2 5 10  
Favours placebo Favours DAs

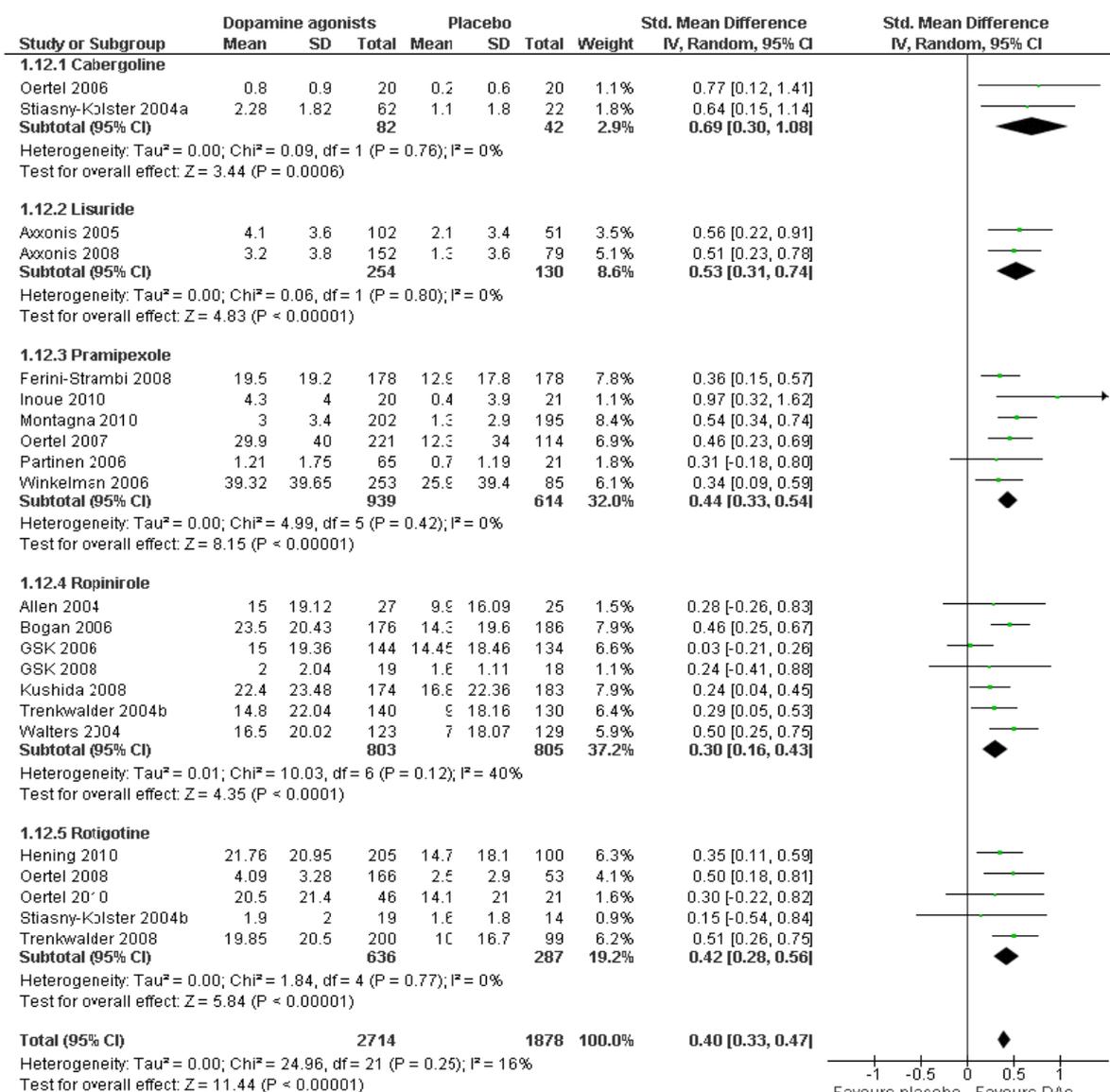
**Cambios en la calidad del sueño auto-reportada (tiempo total de sueño durante el tiempo de sueño o tiempo en la cama):****Agonistas dopaminérgicos comparados con placebo**

En 22 ECA, los agonistas dopaminérgicos comparados con placebo reportaron una diferencia de medias estandarizadas (DME) de 0.4 (IC95% 0.33 a 0.47) a favor de los agonistas dopaminérgicos respecto a la calidad del sueño auto-reportada. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una baja heterogeneidad ( $I^2 = 16\%$ )

**Pramipexol comparado con placebo**

En un análisis de subgrupos por medicamentos, el pramipexol produjo contra placebo un cambio en la calidad del sueño auto-reportada con una diferencia de medias de 0.44 [IC: 0.33, 0.54]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con baja heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ )

**Figure 8. Forest plot of comparison: 1 Dopamine agonists versus placebo, outcome: 1.12 Medication subgroups: change in self-rated quality of sleep.**





**Cambio en la calidad de vida específica:**

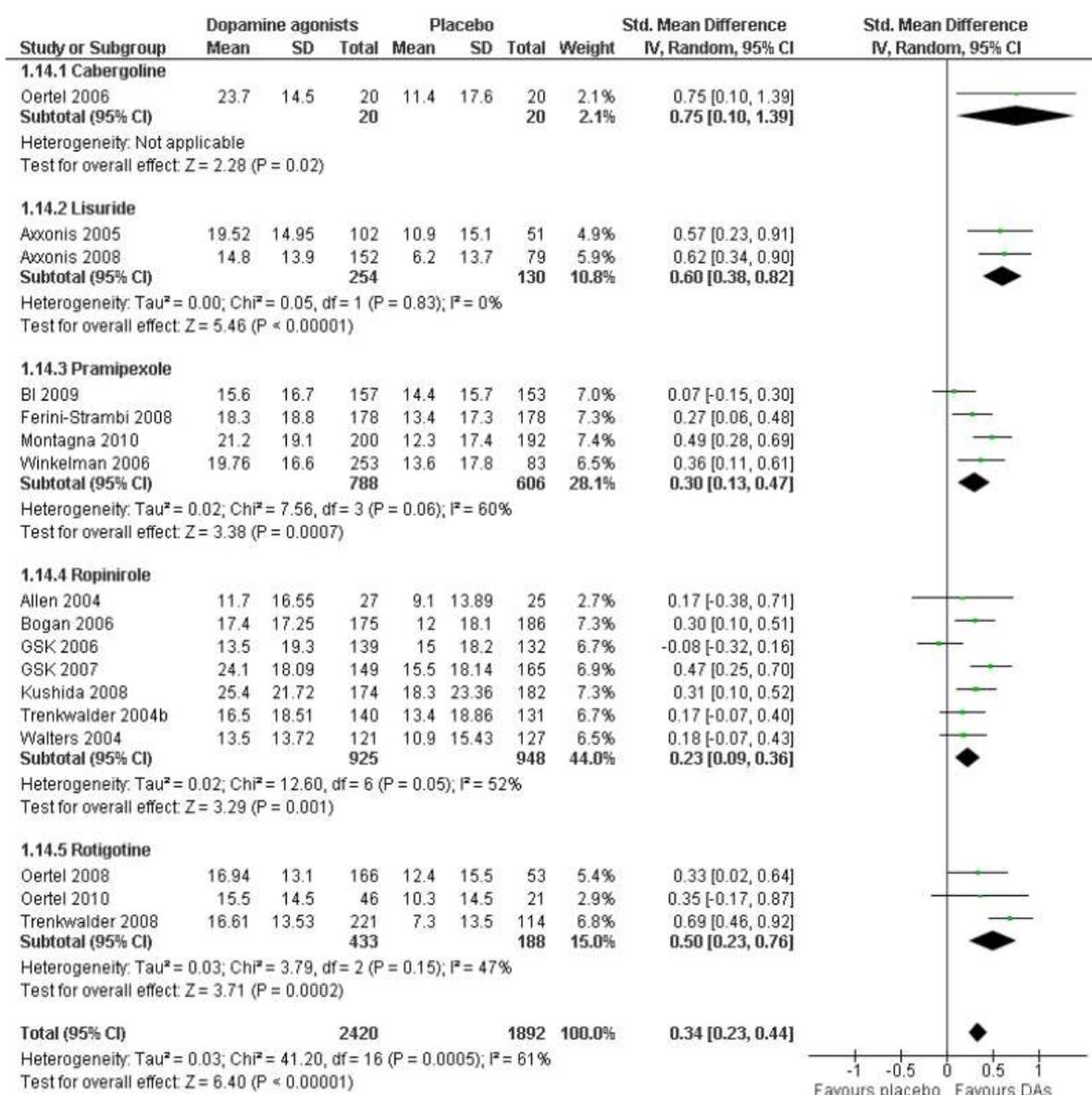
**Agonistas dopaminérgicos comparados con placebo**

En 17 ECA, los agonistas dopaminérgicos produjeron mejoría en la calidad de vida comparado contra placebo con una DM de 0.34 [IC95% 0.23 a 0.44] esta diferencia fue estadísticamente significativa, a favor de los agonistas dopaminérgicos, con una alta heterogeneidad ( $I^2= 61\%$ ).

**Pramipexol comparado con placebo**

En un análisis de subgrupos por medicamento, el pramipexol produjo mejoría en la calidad de vida comparado contra placebo con una diferencia estandarizada de medias de 0.30 [IC95% 0.13 a 0.47] la cual fue estadísticamente significativa con una heterogeneidad alta ( $I^2= 60\%$ ).

**Figure 9. Forest plot of comparison: I Dopamine agonists versus placebo, outcome: I.14 Medication subgroups: change in quality of life.**





## VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

### Reacciones adversas: <sup>13, 14</sup>

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ( $\geq 5\%$ ) en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas tratados con pramipexol fueron náuseas, dolor de cabeza, mareo y fatiga. Las náuseas y la fatiga se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con pramipexol (20,8% y 10,5%, respectivamente) que en hombres (6,7% y 7,3%), respectivamente

Tabla 2: Síndrome de piernas inquietas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	neumonía <sup>1</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	secreción inadecuada de la hormona antidiurética <sup>1</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones como la ingesta y la compra compulsiva, hipersexualidad y ludopatía <sup>1</sup> , confusión, delusión <sup>1</sup> , alucinaciones, hiperfagia <sup>1</sup> , trastornos de la libido, paranoia <sup>1</sup> , inquietud, manía <sup>1</sup> , delirio <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	amnesia <sup>1</sup> , discinesia, hiperkinesia <sup>1</sup> , episodios de sueño repentino, síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes	alteraciones visuales incluyendo diplopia, visión borrosa y disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	disnea, hipo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	náuseas
Frecuentes	estreñimiento, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	hipersensibilidad, prurito, exantema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	fatiga
Poco frecuentes	edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes	disminución de peso incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso

<sup>1</sup> Este efecto adverso se ha observado en la experiencia postcomercialización. Con una certeza del 95 %, la categoría de la frecuencia no es superior a poco frecuente, pero podría ser inferior. No es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia puesto que el efecto adverso no se registró en una base de datos de ensayos clínicos de 1.395 pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con pramipexol.

<sup>13</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>14</sup> European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Diciembre 2017 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>



## Food and drug Administration (FDA)<sup>15</sup> Alerta de seguridad: Comunicación sobre seguridad de Pramipexol - Revisión de seguridad en curso, posible riesgo de insuficiencia cardíaca. [Publicado 09/19/2012]

**PROBLEMA:** La FDA notificó a profesionales de la salud acerca de un posible aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca con pramipexol. Los resultados de estudios recientes sugieren un riesgo potencial de insuficiencia cardíaca que necesita una revisión adicional de los datos disponibles. Debido a las limitaciones del estudio, la FDA no es capaz de determinar si pramipexol aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca. La FDA continúa trabajando con el fabricante para aclarar más el riesgo de insuficiencia cardíaca con pramipexol y actualizará al público cuando haya más información disponible.

La FDA evaluó un análisis agrupado de ensayos clínicos aleatorios y encontró que la insuficiencia cardíaca fue más frecuente con pramipexol que con placebo; Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. La FDA también evaluó dos estudios epidemiológicos que sugirieron un mayor riesgo de aparición de insuficiencia cardíaca con el uso de pramipexol. Sin embargo, las limitaciones del estudio dificultan la determinación de si el exceso de insuficiencia cardíaca está relacionado con el uso de pramipexol u otros factores que influyen.

**Antecedentes:** pramipexol es un medicamento usado para tratar los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson y síntomas moderados a severos del síndrome de las piernas inquietas primarias, en una clase de medicamentos llamados agonistas de la dopamina.

**RECOMENDACIÓN:** En este momento, la FDA no ha concluido que pramipexol aumente el riesgo de insuficiencia cardíaca. Los profesionales de la salud deben seguir las recomendaciones de la etiqueta del medicamento cuando prescriben pramipexol. Los pacientes deben continuar tomando su pramipexol según las instrucciones y deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen alguna pregunta o inquietud. Se recomienda a los profesionales de la salud y a los pacientes que informen sobre los eventos adversos o los efectos secundarios relacionados con el uso de estos productos en el Programa de Información sobre la Seguridad de la MedWatch y el Informe de Eventos Adversos:

### REVISIONES SISTEMATICAS / METAANALISIS

**Scholz et al (2011)<sup>16</sup>** Basado en una revisión de la organización Cochrane.

Se analizaron 34 ensayos con 7.054 pacientes que compararon agonistas dopaminérgicos con placebo, resultados limitados por heterogeneidad significativa.

#### **Agonistas dopaminérgicos comparados con placebo**

El abandono de pacientes en el grupo de los agonistas dopaminérgicos fue mayor que en grupo placebo con un:

- Odds ratio 1,82 (IC95%: 1,35-2,45), diferencia estadísticamente significativa y mostró una heterogeneidad moderada ( $I^2 = 41\%$ )
- NNH 13-51 con 6% de abandonos en el grupo placebo

En el análisis de subgrupos por medicamentos, se reportaron más abandonos con pramipexol que con placebo OR: 1.11% (IC95% 0.66-1.87), esta diferencia no fue estadísticamente significativa con una heterogeneidad moderada ( $I^2 = 44\%$ )

<sup>15</sup> Food and Drug Administration. MedWatch 2012 Sep 19).

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm320054.htm?source=govdeliv ery>

<sup>16</sup> ScholzH,TrenkwalderC,KohnenR,Kriston L, RiemannD,HornyakM.Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD006009.pub2.



En 33 ensayos que informaron sobre este parámetro de seguridad, significativamente más pacientes experimentaron eventos adversos cuando se trataron con agonistas dopaminérgicos en comparación con los pacientes tratados con placebo (OR 1,82, IC95%: 1,59 a 2,08, I<sup>2</sup> = 24%).

### **Pramipexol comparado con levodopa**

En 1 ECA (Bi 2016) se reportó lo siguiente:

- Abandono de pacientes por eventos adversos fue ligeramente menor en tratamiento con pramipexol en comparación con el tratamiento con levodopa OR 0.36 (IC95% 0.01 a 8.92). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- Número de pacientes con eventos adversos fue ligeramente menor en tratamiento con pramipexol en comparación con el tratamiento con levodopa: OR 0,32, (IC95% 0.01 a 8.22). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa

## **VIII. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

En el siguiente cuadro se muestran los costos de adquisición y operación publicados por la DIGEMID<sup>17</sup> en base a la información de las DISAS y DRESAS hasta Enero del 2017

INSTITUCION	DESCR	PRECADJ	PREOPE
201701 HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	PRAMIPEXOL 250 ug TAB	1.30	1.43
201701 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	PRAMIPEXOL - - 250 ug - TABLET	0.85	1.06
201701 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	PRAMIPEXOL - - 1 mg - TABLET	2.35	2.94

Se realizó el análisis de costos tomando como referencia los precios reportados por el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de la tableta de 1mg = S/. 2.94

Medicamento	Dosis única diaria (titulación)	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)
Pramipexol 0.25mg	0.125mg	1.06	11.03
Pramipexol 1mg	0.25mg	2.94	22.05
	0.50mg		44.10
	0.75mg		66.15

## **IX. Resumen del estatus regulatorio**

### **Indicaciones aprobadas**

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) <sup>18</sup>	European Medicines Agency (EMA) <sup>19</sup>
Pramipexol 0.25mg y 1mg tabletas	Indicado en el tratamiento de: - Enfermedad de Parkinson y - Síndrome de piernas inquietas primaria de moderada a grave	- Está indicado en adultos en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas en las que el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico.

<sup>17</sup> Publicación de precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

<sup>18</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>19</sup> European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Diciembre 2017 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>



Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) <sup>18</sup>	European Medicines Agency (EMA) <sup>19</sup>
		- Está indicado en adultos en el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave, hasta una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal)

**Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos<sup>20</sup>** En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentran incluido pramipexol 0.25mg y 1mg tabletas

**En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>21</sup>** no se encuentra incluido pramipexol 0.25mg y 1mg tabletas.

## X. Conclusiones

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos Pramipexol 0.25mg tableta y Pramipexol 1mg tableta para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME debido a la limitada evidencia para su uso.

<sup>20</sup> WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

<sup>21</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Enero 2017