

# Opicapona per al tractament de la malaltia de Parkinson

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada (CAMAPCE)

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Data CAMAPCE: 14 de desembre de 2017



**CatSalut**

Servei Català  
de la Salut



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M<sup>a</sup> de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Montserrat Gasol, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Pilar Hereu, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Amando Martín-Zurro, Manuel Masegosa, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pere Simonet, Antoni Vallano, Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Oriol De Fàbregues-Boixar (Servei de Neurologia, Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron), Yaroslau Compta (Servei de Neurologia, Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital Clínic de Barcelona) i Berta Pascual (Servei de Neurologia, Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Diego Mena i Andrea Molina.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Opicapona per al tractament de la malaltia de Parkinson. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2017, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)

## Índex

---

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut .....	5
2.2 Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	7
3.1. Mecanisme d'acció .....	7
3.2. Indicacions i data d'autorització .....	8
3.3. Posologia i forma d'administració.....	8
3.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible .....	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat .....	12
6.1. Esdeveniments adversos.....	12
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	13
6.3. Pla de gestió de riscos.....	14
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	14
8. Àrea econòmica.....	16
8.1. Cost incremental.....	16
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	16
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	18
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	18
Informe de posicionament terapèutic (IPT).....	19
Avaluacions per altres organismes .....	20
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	21
Bibliografia.....	22

## 1. Punts clau

---

- Opicapona és un nou inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT) autoritzat com a teràpia adjuvant a les preparacions de levodopa (L-DOPA)/inhibidors de la DOPA-descarboxilasa (IDC) en pacients adults amb malaltia de Parkinson i fluctuacions motores de final de dosi que no puguin ser estabilitzats amb aquestes combinacions.
- Per millorar les fluctuacions motores en pacients tractats amb L-DOPA, opicapona ha demostrat reduir el temps *off* uns 50-55 minuts al dia respecte a placebo. La magnitud observada és comparable a la d'entacapona i a la dels inhibidors de la monoamino-oxidasa B (IMAO-B), però lleugerament menor que la dels agonistes dopaminèrgics.
- Ha mostrat ser no inferior a entacapona (ICOMT de referència) en la millora del temps *off*, sense demostrar un benefici addicional en les escales utilitzades habitualment per mesurar l'efecte dels fàrmacs en el control motor global i la qualitat de vida dels pacients.
- No hi ha comparacions directes amb altres fàrmacs utilitzats habitualment en combinació amb L-DOPA, com els IMAO-B o els agonistes dopaminèrgics.
- El perfil de seguretat és similar al d'entacapona. Les reaccions adverses més freqüents són les discinèsies que, en l'únic assaig comparatiu disponible, van ser més freqüents que amb entacapona (16% vs. 8%); aquestes es presenten principalment a l'inici del tractament i són majoritàriament de caràcter lleu-moderat.
- A diferència d'entacapona, té una semivida d'eliminació més llarga que permet una administració única diària. Tanmateix, existeixen combinacions a dosis fixes d'L-DOPA/IDC/entacapona, per la qual cosa no s'espera que l'opicapona afecti de manera rellevant el seu compliment.
- A diferència d'entacapona, opicapona es pot administrar en insuficiència hepàtica lleu i moderada (*Child-Pugh* A i B). L'experiència és limitada en cas d'afectació moderada, per la qual cosa es recomana precaució i valorar si cal ajustar la dosi.
- El cost farmacològic d'opicapona és molt superior al d'entacapona.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**EXISTEIXEN ALTERNATIVES TERAPÈUTIQUES MÉS ADEQUADES (CATEGORIA C)**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

La malaltia de Parkinson (MP) és un trastorn neurodegeneratiu i progressiu que representa la segona malaltia neurodegenerativa més freqüent després de l'Alzheimer. Fisiològicament, es caracteritza per la degeneració de grups neuronals susceptibles, especialment els productors de la dopamina de la substància negra, juntament amb la presència característica de cossos i neurites de Lewy. Aquests són inclusions intracel·lulars formades principalment per agregats insolubles de la proteïna alfa-sinucleïna anormalment plegada amb altres proteïnes.<sup>[1-6]</sup> La seva identificació en teixit cerebral es realitza *post mortem* i s'utilitza de manera confirmatòria (diagnòstic histopatològic).

Té una prevalença estimada aproximada del 0,15-0,3% en la població general que augmenta amb l'edat (1,9% en els majors de 80 anys i fins a un 3,5% entre els 85 i 89 anys). S'estima que hi ha 6,5-7,5 milions d'afectats al món, 100.000-300.000 a Espanya i entre 15.000-20.000 a Catalunya. La incidència anual estimada es troba entre 1,5-22 pacients/100.000 habitants. Un estudi en població espanyola va estimar-la en 8,2/100.000 habitants/any i un altre en població geriàtrica espanyola (65-85 anys) en 187/100.000 habitants/any.<sup>[6-13]</sup> Entre els principals factors de risc associats a l'MP destaquen l'edat, els antecedents familiars i el sexe masculí que presenta una prevalença lleugerament superior; mentre que entre els factors protectors destaca el tabaquisme, tot i que es desconeix el mecanisme.

L'MP és la causa més freqüent de parkinsonisme, una síndrome caracteritzada per quatre símptomes cardinals: bradicinèsia, tremolor en repòs, rigidesa i inestabilitat postural. No sempre estan presents els quatre i la inestabilitat postural no es sol presentar a l'inici de l'MP, sinó en estadis avançats. La simptomatologia pot ser unilateral a l'inici de l'MP i quan progressa manifestar-se bilateralment, si bé sovint conserva una asimetria consistent amb l'afectació unilateral inicial.<sup>[2-4]</sup>

A més dels símptomes cardinals de parkinsonisme, l'MP pot associar-se a altres símptomes motors a nivell craniofacial (hipomímia, disminució del parpelleig, etc.), visual (visió borrosa, etc.), musculoesquelètic (dystonia, mioclònia, etc.) i a diferents trastorns de la marxa. No és exclusivament una patologia motora sinó que es tracta d'una entitat complexa que pot anar associada amb diferents afeccions no motores: disfuncions cognitives/demència, psicosi i/o al·lucinacions, trastorns de l'humor i fatiga, alteracions sensitives i dermatològiques, disfunció autonòmica, olfactiva i/o gastrointestinal, etc.

El diagnòstic de l'MP és fonamentalment clínic i els criteris més utilitzats en el nostre entorn són els *UK-PDS brain bank criteria*.<sup>[14]</sup> Recentment s'han revisat per part de la Societat Internacional de Parkinson i Trastorns del Moviment i s'han introduït algunes modificacions. En aquests, el diagnòstic s'estableix per la presència de bradicinèsia i qualsevol altre símptoma cardinal (tremolor en repòs, rigidesa o inestabilitat postural). A més, inclouen una sèrie de criteris d'exclusió de la malaltia<sup>a</sup> i altres criteris de suport al diagnòstic<sup>b</sup>. També es poden utilitzar proves complementàries: la neuroimatge convencional ajuda a descartar anormalitats estructurals, i altres com l'SPECT es poden utilitzar en casos de diagnòstic dubtós o per descartar una altra patologia.<sup>[2]</sup> D'entre totes aquestes proves, el NICE<sup>[3]</sup> només recomana utilitzar l'SPECT en cas d'impossibilitat de diferenciar clínicament l'MP del tremolor essencial.

<sup>a</sup>Criteris d'exclusió de l'MP: historial d'ictus de repetició amb progressió de parkinsonisme, traumatismes cranioencefàlics repetits, encefalitis, crisis ocologíres, tractament neurolèptic a l'inici dels símptomes, més d'un familiar afectat, remissió sostinguda, característiques estrictament unilaterals després de 3 anys, paràlisi supranuclear de la mirada, signes cerebel·losos, participació autonòmica intensa precoç, demència intensa precoç amb afectació de la memòria, llenguatge i praxis, signe de Babinski, tumor cerebral o comunicació hidrocefàlica, resposta negativa a grans dosis d'L-DOPA en absència de malabsorció, exposició a MPTP (neurotoxina que provoca parkinsonisme).

<sup>b</sup>Criteris prospectius positius de suport del diagnòstic (≥ 3 per considerar MP): inici unilateral, presència de tremolor en repòs, curs progressiu, asimetria persistent amb major afectació del costat pel qual van començar les alteracions, resposta excel·lent a la L-DOPA (70-100%), corea intensa produïda per L-DOPA, resposta a L-DOPA persistent ≥ 5 anys i curs clínic que es prolonga ≥ 10 anys.

La progressió de la patologia és variable i no hi ha signes que permetin predir el seu curs. La probabilitat d'una discapacitat greu als 10 anys és d'un 77-80%. En la majoria d'estudis, la mortalitat és superior en comparació amb la població sense MP, amb una mitjana de supervivència d'entre 6 i 22 anys.<sup>[15]</sup>

## 2.2 Tractament de la malaltia

L'objectiu teòric del tractament de l'MP és modificar el curs de la malaltia, però no es disposa de cap tractament amb aquesta finalitat. Per tant, actualment l'objectiu del tractament és disminuir la simptomatologia i millorar la qualitat de vida del pacient.

Els tractaments disponibles es poden classificar en tres grups: no farmacològic, farmacològic i cirurgia. El tractament no farmacològic es basa en exercici físic, fisioteràpia i rehabilitació, que poden millorar la funcionalitat. La cirurgia més freqüentment utilitzada en l'MP és l'estimulació cerebral profunda, que es reserva per a pacients amb símptomes no controlables amb la teràpia farmacològica.<sup>[2,16]</sup>

El tractament farmacològic constitueix el tractament d'elecció per alleujar la simptomatologia motora associada a l'MP. Tot i que no està ben establert el moment òptim per iniciar els fàrmacs, les principals guies de pràctica clínica recomanen iniciar-los quan el pacient comença a tenir simptomatologia molesta, que interfereix en les activitats diàries i/o que disminueix la seva qualitat de vida.<sup>[2-4]</sup>

Actualment hi ha tres grups de fàrmacs considerats de primera línia: l'L-DOPA, els agonistes dopaminèrgics (pramipexole, ropinirole, rotigotina i cabergolina) i els inhibidors de la monoamino-oxidasa B (IMAO-B) (rasagilina, selegilina i safinamida<sup>c</sup>). A més, hi ha dos grups habitualment considerats de segona línia: els anticolinèrgics (biperidí, prociclidina i trihexifenidil) i l'amantadina. Es disposa d'un grup de fàrmacs que s'associa sempre a l'administració d'L-DOPA, els inhibidors de la DOPA-descarboxilasa (IDC) (carbidopa i benserazida), que inhibeixen el metabolisme de l'L-DOPA a dopamina (fàrmac actiu) en els teixits perifèrics, ja que no travessen la barrera hematoencefàlica. D'aquesta manera eviten els efectes adversos perifèrics de la dopamina i augmenten la seva concentració en el sistema nerviós central (SNC).

L'L-DOPA és un fàrmac fonamental en el tractament dels símptomes motors de l'MP. És el fàrmac amb més eficàcia a nivell de la reducció simptomàtica motora i és generalment ben tolerat. El principal inconvenient és que el seu ús a llarg termini s'associa amb l'aparició de diferents complicacions motores i de discinèsies. Aquestes fluctuacions motores poden tenir relació temporal amb la dosi d'L-DOPA o no. La principal complicació és el fenomen de final de dosi on augmenta el temps *off* i disminueix el temps *on*. La fase *off* es caracteritza per la falta de mobilitat (bradicinèsia o acinèsia, rigidesa) i es relaciona amb una disminució de l'efecte al final de la dosi d'L-DOPA. Aquesta pot augmentar amb la progressió de la MP i freqüentment requereix modificació de la dosi i/o la posologia d'L-DOPA o l'addició d'un altre fàrmac. Durant la fase *on* el pacient és responent a L-DOPA, amb independència que puguin existir discinèsies. Les discinèsies són moviments musculars involuntaris, que es solen relacionar amb un pic de dosi de l'L-DOPA, i que habitualment es controlen reduint-ne la dosi o modificant-ne la posologia.<sup>[1-4]</sup>

Pel seu major control dels símptomes motors, l'L-DOPA és el tractament recomanat per a l'inici del tractament, especialment en els pacients > 70-75 anys i/o amb simptomatologia motora rellevant.<sup>[2-4]</sup> En pacients < 70 anys o amb menys simptomatologia, es podria considerar l'inici del tractament amb un altre grup farmacològic, com els agonistes dopaminèrgics o els IMAO-B,<sup>[2-4]</sup> amb la intenció d'endarrerir l'inici de l'L-DOPA, tot i que cal tenir en compte que a mitjà termini la gran majoria de pacients necessitaran aquest fàrmac. D'entre els agonistes dopaminèrgics, es recomanen els no ergòtics (pramipexole, ropinirole i rotigotina) per evitar possibles reaccions adverses greus com diferents tipus de fibrosi. La taxa de reaccions adverses que condueixen a la retirada d'aquest grup de fàrmacs és alta i inclouen trastorns del control d'impulsos (TCI), somnolència, edemes o reaccions cutànies en cas d'administració

---

<sup>c</sup>Safinamida no està autoritzada en fases inicials de l'MP, només en estadis intermedis o avançats en combinació amb altres antiparkinsonians.

transdèrmica. Els IMAO-B són fàrmacs amb una eficàcia simptomàtica més baixa, però amb un millor perfil de seguretat, tot i que destaquen les possibles interaccions amb antidepressius tricíclics (ATC) i els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), habitualment utilitzats en aquests pacients.

Si després d'optimitzar la posologia i/o la dosificació de l'L-DOPA continuen apareixent fenòmens *off* sense discinèsies o amb discinèsies lleus, es recomana associar preferentment un agonista dopaminèrgic, un IMAO-B o un ICOMT (entacapona, tolcapona, opicapona). Tot i que els fàrmacs més utilitzats són els agonistes dopaminèrgics, degut a una possible eficàcia superior observada en comparacions indirectes,<sup>[3,17]</sup> no hi ha evidència suficient que permeti concloure quin és el fàrmac d'elecció en aquesta situació, i es recomana tenir en compte en cada cas les característiques i les necessitats del pacient així com el perfil d'eficàcia i seguretat de cada grup de fàrmacs. Per consultar les característiques diferencials dels fàrmacs que es poden afegir a L-DOPA es pot consultar [l'annex 2: informació sobre els comparadors](#).

Altres teràpies farmacològiques més complexes que es poden utilitzar quan la resta de tractaments no són adequats o en fases molt avançades de l'MP són la infusió intraduodenal d'L-DOPA o la infusió contínua d'apomorfina.

Pel que fa als ICOMT, inhibeixen una via de degradació minoritària de l'L-DOPA a un compost inactiu, la qual cosa augmenta la biodisponibilitat d'aquesta, i s'han d'administrar en combinació amb L-DOPA/IDC quan no es poden estabilitzar els pacients amb aquesta combinació. Fins ara es disposava de dos fàrmacs, l'entacapona i la tolcapona. Després de la comercialització d'aquesta última, es van registrar casos d'hepatotoxicitat, alguns d'ells amb desenllaç fatal, i es va suspendre l'autorització de comercialització. Posteriorment, es va reavaluar i ara està disponible però sota condicions restringides de dispensació. Recentment s'ha comercialitzat un nou ICOMT, l'opicapona, que s'administra una vegada al dia, i que, tot i que l'experiència és limitada, pot administrar-se en casos d'insuficiència hepàtica lleu-moderada.

### 3. Àrea descriptiva del medicament<sup>[18]</sup>

Taula 1. Característiques d'opicapona

Opicapona (Ongentys®)	
Laboratori	Bial - Portela & Cia, S.A.
Presentacions	Ongentys® 50 mg; 30 càpsules dures
Excipients de declaració obligatòria	Midó pregelatinitzat, lactosa monohidrat, carboximetilmidó sòdic tipus A
Codi ATC	N04BX04
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	1.5.2017
Condicions de dispensació	Recepta mèdica

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Opicapona és un inhibidor perifèric, selectiu i reversible de la COMT, dotat d'una unió d'afinitat alta que es tradueix en una durada d'acció llarga i constant (> 24 hores). En presència d'un IDC, la COMT es converteix en el principal enzim metabolitzador d'L-DOPA i catalitza la seva conversió en 3-O-metildopa en l'SNC i en la perifèria. En els pacients que prenen L-DOPA/IDC, l'opicapona augmenta els nivells plasmàtics d'L-DOPA i permet millorar la seva resposta clínica.

### 3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA (24.6.2016): teràpia adjuvant a les preparacions d'L-DOPA/IDC en pacients adults amb MP i fluctuacions motores de final de dosi que no puguin ser estabilitzats amb aquestes combinacions.

FDA: no autoritzada.

### 3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada és de 50 mg al dia per via oral. La càpsula s'ha de prendre sencera abans d'anar a dormir, almenys una hora abans o després de les combinacions d'L-DOPA.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No cal ajustar la dosi en pacients d'edat avançada. S'ha de tenir precaució en els $\geq 85$ anys atès que l'experiència és limitada.
<b>Pediatria</b>	L'ús d'opicapona en població pediàtrica no és rellevant.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	No cal ajustar la dosi ja que opicapona no s'excreta per via renal.
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	No cal ajustar la dosi en IH lleu. L'experiència clínica és limitada en pacients amb IH moderada (Child-Pugh B), s'ha de tenir precaució i pot ser necessari ajustar la dosi, tot i que a la pràctica només està disponible la presentació de càpsules de 50 mg. No hi ha experiència en IH greu (Child-Pugh C) per la qual cosa no es recomana el seu ús.
<b>Embaràs i lactància</b>	No es recomana en dones embarassades ni en dones en edat fèrtil que no utilitzin mètodes anticonceptius. Es recomana interrompre la lactància en dones tractades amb opicapona.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

Opicapona presenta una absorció baixa ( $\approx 20\%$ ) i una unió a proteïnes plasmàtiques elevada (99,9%). S'elimina principalment per via metabòlica (sulfatació amb aparició d'un metabòlit inactiu) i l'excreció majoritària és a través de la femta, amb una semivida d'eliminació de 0,7 a 3,2 hores, tot i que la seva semivida no condiciona l'efecte per l'alta afinitat a la COMT. En pacients tractats amb un IDC va augmentar aproximadament dues vegades la taxa d'exposició a L-DOPA a l'administrar opicapona.

## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de juliol de 2017. El desenvolupament clínic per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'opicapona en el tractament de l'MP consta de dos estudis pivots fase III i del període d'extensió d'un d'ells.<sup>[18-19]</sup>

Estudis pivots:

- **BIA-91067-301** (Bipark-1; Ferreira *et al.*) (NCT01568073): estudi aleatoritzat, de cegament doble, controlat amb placebo i amb tractament actiu (entacapona) de 14-15 setmanes de durada.<sup>[19]</sup>
- **BIA-91067-302** (Bipark-2; Lees *et al.*) (NCT01227655): estudi aleatoritzat, de cegament doble, de superioritat respecte a placebo de 14-15 setmanes de durada.<sup>[20]</sup>



D'aquest últim assaig es disposa d'una fase d'extensió amb disseny obert, de 52 setmanes de durada, que va incloure la població que havia acabat l'assaig 302. L'objectiu principal d'aquest va ser confirmar el manteniment de l'efecte i determinar la seguretat a més llarg termini.

També es va realitzar una fase d'extensió de l'estudi 301, però no s'inclou a l'informe per no estar publicada ni estar els resultats disponibles a l'EPAR.

A més, es disposa de dues anàlisis *post hoc* dels pivots, una en pacients majors de 70 anys i l'altra en pacients tractats amb agonistes dopaminèrgics o IMAO-B, que no s'inclouen a l'informe per ser anàlisis no preespecificades i per estar publicades només com a resum.<sup>[21-22]</sup>

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### Característiques principals dels assaigs

Els estudis pivots són assaigs clínics aleatoritzats (ACA), multicèntrics, amb cegament doble i de 14-15 setmanes de durada. A la taula 3 es mostren les característiques principals de cada un d'ells. Tot i que als estudis es van avaluar diferents dosis d'opicapona, la dosi finalment recomanada és la de 50 mg.

Taula 3. Característiques dels assaigs clínics pivot

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup/s control	Variable principal
301. Bipark-1. <sup>[19]</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels (1:1:1:1:1), cegament doble, no inferioritat* respecte ENT (PP) i superioritat respecte PBO (ITT)	600 pacients amb MP, entre 30 i 83 anys, tractats amb L-DOPA/IDC i amb fluctuacions de final de dosi	14-15 setmanes	OPI 5 mg OPI 25 mg OPI 50 mg	PBO ENT 200 mg	Canvi en la durada del període <i>off</i>
302. Bipark-2. <sup>[20]</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels(1:1:1), cegament doble, superioritat (ITT)	427 pacients amb MP, entre 30 i 83 anys, tractats amb L-DOPA/IDC i amb fluctuacions de final de dosi	14-15 setmanes	OPI 25 mg OPI 50 mg	PBO	Canvi en la durada del període <i>off</i>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ENT: entacapona; IDC: inhibidor DOPA-descarboxilasa; ITT: intenció de tractar; MP: malaltia de Parkinson; OPI: opicapona; PBO: placebo; PP: per protocol.

\*Marge de no inferioritat preestablert de 30 minuts.

La fase d'extensió de l'ACA 302 va incloure 367 pacients tractats durant 52 setmanes. Tots els pacients van començar amb una dosi de 25 mg d'opicapona, independentment del que haguessin rebut durant la fase de cegament doble, i es van permetre ajustos de dosi en funció de la resposta i la tolerància, excepte les sis últimes setmanes en les quals les dosis d'opicapona i d'L-DOPA s'havien de mantenir estables.

#### Variables utilitzades als assaigs

La **variable principal** d'eficàcia dels estudis pivots va ser el canvi respecte al basal del temps *off* total al final de l'estudi. Les descripcions de la variable principal i de les secundàries més rellevants estan resumides a la taula 4.

**Taula 4. Variables utilitzades en els assaigs pivots**

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
Temps <i>off</i>	Mesurat en minuts, els pacients omplien el diari per registrar els minuts <i>off</i> cada 30 minuts durant 18 hores al dia. El resultat es va obtenir al calcular la mitjana de temps <i>off</i> durant els tres dies previs a la visita. Si es disposava d'informació de menys de 3 dies, es calculava la mitjana fent servir els dies disponibles.
Variables secundàries rellevants	Comentaris
Percentatge de responedors <i>off</i> i <i>on</i>	Responedors <i>off</i> : reducció $\geq 1$ hora en el temps <i>off</i> . Responedors <i>on</i> : augment $\geq 1$ hora en el temps <i>on</i> .
Temps <i>on</i> total, sense discinèsies, sense/amb discinèsies molestes	Temps obtinguts a partir del diari dels pacients. Es va definir discinèsia molesta com la que interfereix en la funcionalitat o la que causa malestar.
Escala UPDRS ( <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> )	Qüestionari habitualment utilitzat en els ACA per mesurar l'efecte dels fàrmacs. Comprèn 4 dominis (I: comportament i estat d'ànim; II: activitats diàries; III: aspectes motors, i IV: complicacions del tractament) amb ítems de rangs entre 0-4 o entre 0-1, amb un total de 199 punts.
PDSS ( <i>Parkinson Disease Sleep Scale</i> )	Escala de 15 ítems per mesurar les alteracions del son, cada ítem es quantifica de 0 a 10 fent servir una EVA. Puntuacions més altes indiquen més progressió de la malaltia (rang entre 0-150).
CGI-C ( <i>Clinical global impression of change severity</i> ) i PGI-C ( <i>Patient global impression of change</i> )	Escala de 7 punts on es valora el canvi subjectiu de la malaltia (1: empitjorament molt gran; 2: empitjorament gran; 3: empitjorament mínim; 4: sense canvis; 5: millora mínima; 6: millora gran, i 7: millora molt gran). El CGI-C és el percebut pel clínic i el PGI-C pel propi pacient.
PDQ-39 ( <i>Parkinson disease questionnaire</i> )	Qüestionari validat en població espanyola de 39 ítems que mesura la qualitat de vida en pacients amb MP.
NMSS ( <i>Non Motor Symptoms Scale</i> )	Escala que avalua la gravetat dels símptomes no motors. Es compon de 30 preguntes amb un total de 360 punts. Puntuacions més altes indiquen més simptomatologia.

ACA: assaigs clínics aleatoritzats; EVA: escala visual analògica; MP: malaltia de Parkinson.

### Característiques dels pacients inclosos

Els criteris d'inclusió i exclusió van ser semblants en els dos pivots. Com a resum, els d'inclusió van ser: 30-83 anys, diagnòstic d'MP  $\geq 3$  anys i Hoehn-Yahr = 1-3 (classificació de la gravetat de l'MP de 0-5, on el 5 representa la màxima). A més a més, havien de portar  $\geq 1$  any de tractament amb L-DOPA amb signes de millora clínica en règim estable (3-8 dosis diàries d'L-DOPA, sense modificació  $\geq 4$  setmanes abans del cribratge). Finalment, havien de tenir fluctuacions motores de final de dosi durant  $\geq 4$  setmanes amb un temps *off*  $\geq 1,5$  hores al dia (sense incloure l'acinèsia matinal).

Els principals criteris d'exclusió van ser: ús previ d'entacapon, discapacitat  $> 3$  (ítem 33 de l'escala UPDRS), períodes *off* greus/imprevisibles, cirurgia d'estimulació cerebral profunda, síndrome neurolèptica maligna o rabdomiòlisi no traumàtica, evidència de malaltia cardiovascular inestable o psiquiàtrica (depressió major, demència, TCI, ideació suïcida) o qualsevol patologia que augmentés el risc vital dels pacients. Es permetia el tractament concomitant amb altres fàrmacs per a l'MP, excepte tolcapona i apomorfina. Tampoc es permetien neurolèptics, venlafaxina, IMAO (excepte selegilina/rasagilina) i antiemètics dopaminèrgics (excepte domperidona). També es van excloure els incomplidors durant el cribratge, segons el criteri de l'investigador.

Les característiques basals dels pacients van ser similars en els braços de tractament i entre els estudis: 58-65% d'homes, 61,5-65,5 anys, 7-8,5 anys des del diagnòstic, Hoehn-Yahr basal de 2,3-2,4, temps *off* entre 6,2-6,7 hores/dia, 41-54,4% de discinèsies i una dosi d'L-DOPA de 642-806 mg/dia. Com a medicació concomitant, aproximadament 2/3 portaven un agonista dopaminèrgic, un 20% d'IMAO-B, un 10% d'anticolinèrgics i un 22-25% d'amantadina.

### Resultats

A l'assaig de **Ferreira et al.** (301), només la dosi de 50 mg d'opicapona i entacapon va demostrar superioritat en la variable principal respecte a placebo en l'anàlisi per intenció de tractar (ITT). En l'anàlisi

de no inferioritat per protocol (PP), opicapona 50 mg va ser no inferior (marge preestablert de 30 minuts) a entacapona amb una diferència de -26,2 minuts (-63,8 a 11,4;  $p = 0,0051$ ). No es va observar superioritat d'opicapona davant d'entacapona, tot i que l'estudi no estava dissenyat amb aquesta finalitat. Només va haver-hi diferències d'opicapona respecte a entacapona en el percentatge de pacients amb una millora mínima/gran/molt gran millora en el CGI-C i PGI-C, 27,8% i 19,2% ( $p = 0,007$ ) i 30,4% i 20% ( $p = 0,009$ ) per a opicapona i entacapona a cada escala, respectivament.

En l'estudi de **Lees et al.** (302) es van analitzar les dades per ITT i es va demostrar la superioritat de la dosi de 50 mg d'opicapona davant de placebo en la reducció del període *off*, però no de la dosi de 25 mg (no es van fer més comparacions amb aquesta dosi per l'estratègia d'anàlisi jeràrquica plantejada).

En ambdós assaigs, els resultats de les variables secundàries motores (períodes *on* i *off*) van ser consistents amb l'observat per a la variable principal. L'augment del temps *on* no va comportar un augment significatiu en les discinèsies problemàtiques. No obstant això, en cap dels dos estudis es van trobar diferències significatives en cap escala simptomatològica o de qualitat de vida entre placebo i qualsevol dosi d'opicapona. Els resultats dels assaigs pivots es poden consultar a la taula 5.

**Taula 5. Resultats dels assaigs pivot**

Resultats	301. Bipark-1.*					302 Bipark-2.		
	OPI 5 mg (n= 122)	OPI 25 mg (n= 119)	OPI 50 mg (n= 115)	ENT 200 mg (n= 122)	PBO (n= 121)	OPI 25 mg (n=125)	OPI 50 mg (n=150)	PBO (n=136)
<b>Variable principal</b>								
Reducció del temps <i>off</i> (EE). Minuts	-77,6 (13,4)	-73,2 (13,7)	-103,6 (14,1)	-78,7 (13,4)	-48,3 (13,5)	-93,2 (14,8)	-107,0 (13,6)	-54,6 (14,3)
Diferències vs. placebo. Minuts	-29,3 $p=0,1117$	-25,0 $p=0,1803$	-55,3 $p=0,0032$	-40,3* $p=0,014$	-	-38,5 $p=0,0496$	-52,4 $p=0,0053$	-
<b>Variàbles secundàries</b>								
Responedors (temps <i>off</i> ), %	60	60	70	58	48	62	66	50
Diferències (OR) respecte a PBO	1,1 (0,6; 1,8) $p=0,065$	1,7 (1,0; 2,8) $p=0,046$	2,5 (1,5; 4,3) $p=0,001$	1,6 (0,9; 2,6) $p=0,094$	-	1,7 (1,0; 2,8) $p=0,04$	1,9 (1,2; 3,1) $p=0,009$	-
Responedors (temps <i>on</i> ), %	55	57	65	58	46	63	62	45
Diferències (OR) respecte a PBO	1,4 (0,9; 2,4) $p=0,17$	1,4 (0,9; 2,4) $p=0,095$	2,2 (1,3; 3,8) $p=0,003$	1,6 (1,0; 2,7) $p=0,067$	-	2,1 (1,3; 3,4) $p=0,004$	2,0 (1,2; 3,2) $p=0,006$	-

EE: error estàndard; ENT: entacapona; IC: Interval de confiança; OPI: opicapona; OR: *odds ratio*; PBO: placebo.

\*Per a l'anàlisi de les dades absents es va utilitzar el pitjor del basal o l'última observació (BOCF). Es van excloure 15 pacients per dades d'origen qüestionable.

\*Valor exploratori calculat amb LOCF, en lloc del BOCF com la resta de valors, sense ajustar per multiplicitat.

Respecte a la fase d'extensió de l'estudi 302, el temps *off* va disminuir 21,8 minuts més durant el tractament amb opicapona, per la qual cosa la reducció des de l'inici de l'estudi amb cegament doble fins al final de la fase d'extensió va ser de 126,3 minuts. El temps *on* va augmentar 24,9 minuts (des de l'inici de la fase amb cegament doble: 127,3 minuts), sense un augment significatiu de les discinèsies.

A l'EPAR<sup>[7]</sup> es presenta una anàlisi combinada dels resultats dels estudis de fase III ( $n = 658$ ), amb l'objectiu d'avaluar la consistència i la robustesa dels resultats, en què es va observar una proporció més gran dels pacients amb una reducció de temps *off* d'almenys 2,5 hores al grup d'opicapona 50 mg respecte a placebo. El percentatge de responedors *on* i *off* també va obtenir diferències significatives respecte a placebo. A més, es va observar la superioritat dels grups de 25 mg i de 50 mg d'opicapona davant de placebo en les mitjanes dels canvis en el temps *on* (temps *on* total, temps *on* amb discinèsia molesta i temps *on* sense discinèsia molesta). Els resultats d'eficàcia van ser consistents en els diferents subgrups analitzats. No hi va haver diferències respecte a placebo en les escales subjectives del pacient i el cuidador, excepte en el CGI-C i PGI-C.

## 6. Avaluació de la seguretat<sup>[7,18]</sup>

### 6.1. Esdeveniments adversos

Opicapona es va administrar a un total de 1.651 persones: 859 individus sans i 792 amb MP. Això inclou 631 pacients dels grups d'opicapona dels estudis de fase III i 121 pacients dels grups placebo dels estudis fase III exposats a opicapona en la fase d'extensió.

A la fitxa tècnica només la discinèsia està catalogada com a reacció adversa molt freqüent. Les descrites com a freqüents són: trastorns psiquiàtrics (somis anormals, al·lucinacions, insomni), mareig, cefalea, somnolència, hipotensió ortostàtica, restrenyiment, boca seca, vòmits, espasmes musculars, creatinafosfocinasa augmentada.

#### Esdeveniments adversos (EA) més freqüents

En els pivots, els EA més freqüentment relacionats amb el tractament estan resumits a la taula 6.

**Taula 6. Resultats de seguretat dels estudis pivot**

Esdeveniment advers	Opicapona 50 mg	Entacapona 200 mg	Placebo
○ Discinèsia	15,7 - 24,0 %	8,2%	4,1 - 8,1%
○ Restrenyiment	6,1 - 6,7 %	4,1%	1,5 - 2,5%
○ Insomni	1,3 - 6,1 %	5,7%	0,8 - 2,2%
○ Boca seca	1,7 - 4,0%	1,6%	0,7 - 1,7%
○ Increment de CPK	0,9 - 8,0 %	0,8%	0 - 3,7%
○ Mareig	2,6 - 4,0 %	4,1%	0,8 - 1,5%
○ Hipertensió	1,7 - 4,0 %	1,6 %	2,2 - 2,5%

**CPK:** creatinafosfocinasa.

En l'estudi 301, un 62,2% dels pacients van experimentar almenys un EA associat a la medicació, un 9,5% dels quals van ser greus i un 5,1% van comportar discontinuació. En l'estudi 302, un 67% dels pacients van tenir un EA en la fase de doble cegament i un 75% en la fase oberta; d'aquests, un 46% es van associar a opicapona. La majoria dels EA van ser d'intensitat lleu-moderada.

En l'anàlisi de la població integrada (pacients inclosos en els ACA fase III), la discinèsia va ser l'EA més freqüent, que no va ser dosi dependent i que va disminuir amb el temps. En l'estudi 301, es va observar un 13,1%, 7,6%, 14,8%, 8,2% i 4,1% de discinèsia als grups de 5 mg, 25 mg, 50 mg d'opicapona, entacapona i placebo, respectivament. En l'estudi 302, la incidència de discinèsia va ser superior que en el 301, de 23,2%, 23,3% i d'un 8,1% als grups de 25 mg, 50 mg d'opicapona i placebo.

#### Esdeveniments adversos greus

La incidència d'EA greus va ser similar als grups d'opicapona i placebo, i lleugerament superior en entacapona (3,5%, 4,3% i 6,6% respectivament). Es va notificar durant la realització d'un assaig fase I un avortament espontani, possiblement relacionat amb el tractament.

Es van produir 15 morts en els ACA fase III, sense relació aparent amb el tractament.

#### Discontinuacions per esdeveniments adversos

Les discontinuacions per EA van ser lleugerament superiors en els pacients tractats amb opicapona 50 mg (8,7%) respecte a opicapona 25 mg (5,3%) i placebo (7%). El motiu de discontinuació més freqüent va ser la discinèsia (3%, 0,8%, 0,4% per opicapona 50 mg, opicapona 25 mg i placebo, respectivament). Els abandonaments per vòmits van ser lleugerament superiors al grup d'opicapona 50 mg (1,1%) respecte a placebo (0,4%). La resta de motius de discontinuació van ser similars entre els grups.

En l'estudi 301, les discontinuacions per EA al grup d'entacapona van ser del 7%.

### **Altres esdeveniments adversos d'interès**

En l'estudi 301 es van observar TCI en els tres grups: 8,2% per a entacapona, 6,2% per a opicapona i un 4,1% per a placebo. En l'estudi 302, els percentatges de TCI associats al tractament es van observar en un 1,4% dels pacients.

A la població integrada, la freqüència de malaltia isquèmica cardíaca relacionada amb el tractament va ser de 4,1% en els tractats amb opicapona, 0,8% en entacapona i 2,3% en el grup placebo.

En els estudis realitzats, opicapona no s'ha associat amb casos de fracàs hepàtic ni de diarrea prolongada i persistent. A diferència d'entacapona i tolcapona, els canvis en el color de l'orina són poc freqüents amb opicapona.

D'altra banda, només un cas d'ideació suïcida es va catalogar com a possiblement relacionat amb opicapona i una major proporció d'individus en el grup d'opicapona va mostrar esdeveniments adversos catalogats com a depressió/autolesió.

## **6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions**

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### **Contraindicacions:**

- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients.
- Feocromocitoma, paraganglioma o altres tumors secretors de catecolamines.
- Antecedents de síndrome neurolèptica maligna i/o rabdomiòlisi no traumàtica.
- Ús concomitant d'IMAO-A i d'IMAO-B (p. ex. fenelzina, tranilcipromina i moclobemida) diferents dels usats per al tractament de l'MP.

### **Precaucions:**

- Ajustament de la dosi de la teràpia antiparkinsoniana: opicapona augmenta els efectes de l'L-DOPA, per la qual cosa pot ser necessari ajustar la dosi d'L-DOPA ampliant els intervals i/o reduint la dosi segons la clínica del pacient. Si s'interromp el tractament, també caldrà ajustar la dosi d'L-DOPA.
- Desordres psiquiàtrics: poden ocórrer TCI (ludopatía, augment de la libido, hipersexualitat, compra o despesa compulsiva, afartaments i menjar compulsivament, etc.) en pacients tractats amb agonistes de la dopamina i/o altres tractaments dopaminèrgics. Els pacients s'han de controlar regularment per tal de detectar l'aparició d'aquests trastorns.
- Altres: s'han notificat augments dels enzims hepàtics amb els ICOMT. En pacients que experimentin anorèxia progressiva, astènia i pèrdua de pes en un període relativament curt de temps, s'ha de considerar una avaluació mèdica que inclogui la funció hepàtica.
- Excipients: conté lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa no han de prendre opicapona.

### **Interaccions:**

- IMAO: la combinació d'opicapona i IMAO pot donar lloc a la inhibició de la majoria de les vies responsables del metabolisme de les catecolamines. A causa d'això, està contraindicat l'ús concomitant d'opicapona amb IMAO diferents dels usats per al tractament de l'MP. No hi ha experiència amb el tractament concomitant d'opicapona i safinamida, i per tant s'ha de tenir precaució a l'utilitzar-los de manera conjunta.
- Fàrmacs metabolitzats per la COMT: opicapona pot interferir amb el metabolisme d'aquests fàrmacs i potenciar el seu efecte (rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina o dopexamina).

- ATC i els inhibidors de la recaptació de noradrenalina (IRNA): s'ha de tenir precaució quan s'utilitza de forma concomitant opicapona amb ATC i IRNA (p. ex. venlafaxina, maprotilina i desipramina), ja que hi ha una experiència limitada.
- Repaglinida: opicapona és un inhibidor feble del CYP2C8. Cal tenir precaució amb els fàrmacs metabolitzats pel CYP2C8 (p. ex. repaglinida) i evitar, si és possible, l'administració conjunta.
- Substrats OATP1B: opicapona és un inhibidor feble del OATP1B1. No hi ha experiència amb tractaments concomitants amb substrats del OATP1B1. Per tant, s'ha de tenir especial precaució a l'utilitzar-los conjuntament.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants identificats considerats rellevants: discinèsies i al·lucinacions. Com a riscos potencials s'han considerat: malaltia isquèmica coronària, síndrome neurolèptica maligna, TCI, hepatotoxicitat i interaccions amb el CYP2C8. Es considera que falta informació sobre la seguretat a llarg termini en l'embaràs i la lactància, en la població d'edat molt avançada i en l'IH moderada-greu.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

---

Els dos assaigs pivots es consideren estudis amb un disseny i una qualitat acceptable, un risc baix de biaix i un nivell d'evidència 1+ (segons els instruments proposats pel SIGN).

Es va calcular la mida mostral amb unes reduccions esperades en el temps *off* de 105 minuts per opicapona 50 mg, 30 minuts per placebo i 75 minuts per entacapona. Els resultats observats van ser del mateix rang, a excepció del placebo, que va mostrar una reducció del temps *off* superior a l'esperada. Per demostrar la superioritat d'opicapona respecte a placebo es va utilitzar en ambdós assaigs una anàlisi per ITT, el recomanat en els estudis de superioritat. L'anàlisi de les variables va ser PP per comprovar la no inferioritat d'opicapona respecte a entacapona, amb un marge de no inferioritat preespecificat de 30 minuts. L'anàlisi és el recomanat i el marge es considera adequat ja que la resposta a placebo va ser molt superior a la prevista i ha estat utilitzat en altres estudis de no inferioritat amb altres fàrmacs per a la MP.

Per imputar els resultats en cas de manca de dades es va utilitzar l'estratègia LOCF (*last observation carried forward*); l'EMA va sol·licitar una altra anàlisi més exigent com és el BOCF (*Baseline Observation Carried Forward*) i els resultats van ser consistents. També les anàlisis de subgrups van ser coherents (edat, gènere, escala Hoehn-Yahr, dosi d'L-DOPA, ús de fàrmacs previs i àrea geogràfica).

Entacapona es considera un comparador adequat, atès que actualment és l'ICOMT d'elecció. Tanmateix, es demostra la no inferioritat però no la superioritat en cap variable associada a la patologia. No es disposa de dades respecte a altres alternatives com els IMAO-B i els agonistes dopaminèrgics, grups farmacològics que també estan recomanats per a pacients que presenten fluctuacions motores de final de dosi amb L-DOPA/IDC.

Els canvis en el temps en fase *on/off* es consideren variables finals rellevants i recomanades per la guia d'investigació en la MP de l'EMA<sup>[23]</sup>, ja que es tracta d'un tractament simptomàtic. S'ha de recordar que cap tractament ha demostrat definitivament modificar la patologia o tenir efectes neuroprotectors. Tot i que compleix les recomanacions de l'EMA que estableix que han de tenir un mínim de tres mesos, un inconvenient del disseny de l'estudi és la durada –de 14-15 setmanes amb un estudi d'extensió obert d'un any–, ja que és un tractament que habitualment s'utilitza crònicament i on s'ha vist que els fàrmacs poden perdre eficàcia amb els anys. El temps d'avaluació és adequat per a la mesura del canvi en el temps *on/off*, però calen períodes molt més prolongats per poder observar com progressa la malaltia.

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos als estudis pivots són extrapolables a una part de la població diana del tractament. D'altra banda, els pacients que prèviament havien pres entacapona, amb discinèsia greu i/o períodes greus o imprevisibles en estat *off* van ser exclosos de l'estudi, així que no es disposa d'informació en aquests pacients. També van ser exclosos els pacients mal complidors o amb patologia cardíaca o psiquiàtrica rellevant.

Opicapona a la dosi de 50 mg ha demostrat reduir el període *off* entre 52-55 minuts al dia. Tal com s'indica a l'informe de posicionament terapèutic (IPT) de l'AEMPS, les reduccions d'opicapona són d'una magnitud similar a les observades amb entacapona i altres IMAO-B en poblacions amb similar estadi de la malaltia, puntuació a l'escala UPDRS i classificació Hoehn-Yahr.

El perfil de seguretat d'opicapona és consistent amb el d'entacapona. Les discinèsies van ser la principal reacció adversa, però disminuïen amb el temps de tractament. En l'únic assaig comparatiu, la taxa de discinèsies va ser més alta amb opicapona que amb entacapona, cosa que contrasta amb la percepció de millora observada en les variables CGI-C i PGI-C.

En l'anàlisi combinada dels dos estudis, el percentatge de pacients amb malaltia cardíaca isquèmica va ser superior amb opicapona 50 mg (5,3%) que amb opicapona 25 mg (2,9%) i placebo (2,3%). Tot i que posteriorment es va observar que l'augment de les CPK havia estat la causa de catalogar com a malaltia isquèmica cardíaca, la cardiopatia s'ha inclòs en el pla de gestió de riscos com a un risc possible.

Pel que fa als EA no dopaminèrgics en els ACA d'entacapona, el més freqüent va ser la diarrea, en general d'intensitat lleu-moderada, tot i que va motivar la discontinuació d'un 3-4% dels pacients.<sup>[24]</sup> En l'ACA comparatiu amb opicapona, només van experimentar diarrea tres pacients tractats amb entacapona (2,5%) i un amb opicapona (0,8%). Ambdós fàrmacs incorporen aquest EA en la fitxa tècnica com a freqüent.<sup>[18]</sup> Per altra banda, la tinció d'orina i mucoses és molt poc freqüent i no s'han detectat problemes d'hepatopaties fulminants amb opicapona, a diferència d'entacapona i tolcapona, respectivament.

Respecte a la posologia, opicapona s'administra una vegada al dia, mentre que entacapona s'administra amb cada dosi d'L-DOPA. Això comporta un avantatge en el moment de la titulació de la dosi, ja que la fitxa tècnica de la combinació a dosis fixes (CDF) d'L-DOPA/IDC/entacapona recomana titular la dosi amb la presentació d'entacapona separada de la combinació d'L-DOPA/IDC abans d'introduir la CDF.<sup>[25]</sup> Comparativament amb la CDF, la posologia d'opicapona presenta inconvenients, ja que comporta un comprimit més al dia i a més s'ha d'administrar una hora abans o després d'una presa d'L-DOPA/IDC.

Finalment, a diferència dels altres ICOMT comercialitzats, opicapona pot administrar-se en casos d'insuficiència hepàtica lleu-moderada. No obstant això, l'experiència és limitada i l'estudi farmacocinètic es basa només en vuit pacients amb afectació moderada en els quals es va observar un augment del doble en la biodisponibilitat. Es recomana precaució i valorar si cal ajustar la dosi, però només esta comercialitzada la presentació en càpsules dures de 50 mg, i l'ajust de dosi pot ser complex.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost incremental

A la taula 7, es presenten els costos del tractament amb opicapona davant del cost del seu comparador.

Taula 7. Cost d'opicapona i del seu comparador

	Opicapona + L-DOPA/IDC	Entacapona/ L-DOPA/IDC
Presentació	Ongentys® 50 mg 30 comprimits + levodopa/carbidopa <sup>a</sup>	Levodopa/carbidopa/entacapona 150/37,5/200 mg EFG 100 comprimits <sup>b</sup>
Preu envàs <sup>†</sup>	Ongentys ® = 140,5 € Levodopa/carbidopa <sup>a</sup> = 19,2 €	78,5 €
Preu unitari	4,7 €/ 0,2 €	0,8 €
Posologia	Opicapona: 50 mg/dia Levodopa/carbidopa: 3-5 comprimits	3-5 comprimits
Cost dia	5,3 - 5,7 €	2,4 € - 3,9 €
Cost tractament/any	1.918,4 - 2.059,8 €	859,4 - 1.432,6 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador) <sup>*</sup>	-	<b>+627 a +1.059 €</b>

<sup>†</sup>PVP IVA en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juliol 2017.

<sup>a</sup>Preu mitjà de totes les presentacions d'L-DOPA/carbidopa ajustades a 100 comprimits (rang: 12,2-33,7 €).

<sup>b</sup>S'ha escollit la presentació que més s'ajusta a la DDD (dosi diària definida). Amb la resta, per ajustar-se a la DDD d'L-DOPA caldria combinar presentacions.

<sup>\*</sup>Signe positiu(+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador.

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades provinents del Registre de prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut durant l'últim any (juliol 2016-juny 2017) a Catalunya s'han tractat 3.353 pacients amb un ICOMT, dels quals el 84,13% han rebut una combinació a dosis fixes d'L-DOPA/carbidopa/entacapona i la resta entacapona com a monofàrmac (12,20%), opicapona (3,46%) i tolcapona (0,21%).

Tot i que l'opicapona podria desplaçar la utilització d'altres famílies de fàrmacs indicades per a la mateixa situació (agonistes dopaminèrgics, IMAO i anticolinèrgics), aquest desplaçament no s'espera que sigui significatiu. Per tant, per al càlcul de l'impacte pressupostari es considera que la comercialització d'opicapona desplaçarà únicament a entacapona, l'ICOMT de referència. El laboratori titular de comercialització també ha considerat només el desplaçament davant d'entacapona.

Per fer els càlculs de l'impacte s'han acceptat les estimacions del laboratori, que estima una taxa d'introducció al mercat d'aproximadament un 15% el primer any, un 36% el segon i un 58% el tercer any. Aquestes dades són coherents amb la taxa d'introducció calculada del 3,5% durant els tres primers mesos des de la seva alta com a fàrmac prescriptible a l'SNS.



Taula 8. Estimació de l'impacte pressupostari

Any	Nombre de pacients candidats	Despesa anual estimada del nou tractament	Impacte pressupostari teòric (diferència respecte a entacapona)	Impacte sobre pressupost total de medicaments
2017	503	964.955 - 1.036.079	+315.481 a +532.677 €	+ 0,01 a 0,02% (total) + 0,02 a 0,04% (recepta) + 1,61 a 2,19% (Parkinson*)
2018	1.207	2.315.508,8- 2.486.178,6	+756.789 a +1.278.213 €	+ 0,03 a 0,05% (total) + 0,05 a 0,09% (recepta) + 3,86 a 6,53% (Parkinson*)
2019	1.945	3.729.369 – 4.004.251	+1.219.515 a +2.059.755 €	+ 0,05 a 0,09% (total) + 0,08 a 0,14% (recepta) + 6,22 a 10,51% (Parkinson*)

\* Tots els N04 excepte rotigotina que no té cap presentació amb indicació en MP i els anticolinèrgics que habitualment s'utilitzen en altres indicacions. Sí que s'inclou pramipexole, que tot i que es pot utilitzar en cames inquietes, s'utilitza sovint en MP. També s'inclouen cabergolina i bromocriptina, ja que tot i que es poden utilitzar en altres indicacions, representen un percentatge baix del total d'antiparkinsonians.

L'impacte pressupostari d'opicapona per al **tercer any** des de la comercialització, al considerar només el desplaçament d'entacapona a opicapona, seria **de +1.219.515 a +2.059.755 €** segons la dosi **utilitzada**, que representen un **0,08-0,14 % del total de fàrmacs prescrits amb recepta** i un **6,22% a 10,51% del tractament farmacològic del Parkinson**.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

---

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### Protocol de diagnòstic i de tractament de la malaltia de Parkinson. Societat Catalana de Neurologia. 2016<sup>[2]</sup>

Pacients que presenten deteriorament de final de dosi sense discinèsies o amb discinèsies lleus:

- Si només es pren L-DOPA, es pot afegir un agonista dopaminèrgic no ergòtic de semivida d'eliminació llarga.
- Si es pren L-DOPA, es poden beneficiar de l'ús de presentacions d'L-DOPA retard o amb l'ICOMT.
- Es poden fraccionar les preses d'L-DOPA sense augmentar la dosi total (caldran  $\geq 4$  dosis diàries).
- Es pot afegir un IMAO-B sense modificar la resta de medicació.
- Es pot afegir un ICOMT (entacapona) a cada presa d'L-DOPA estàndard.
- Es pot emprar la safinamida, que permet augmentar el temps *on* sense increment de les discinèsies.

Adicionalment, a l'apartat descriptiu de cada grup farmacològic s'indica: safinamida, com a adjuvant a L-DOPA, pot reduir les fluctuacions motores i augmentar el temps *on* sense discinèsies o amb discinèsies lleus i reduir el temps *off*. Grau de recomanació A (mateix grau que els IMAO-B, ICOMT i agonistes dopaminèrgics en el tractament de les fluctuacions motores).

#### Guía oficial de pràctica clínica en Parkinson. Sociedad Española de Neurología. 2016<sup>[4]</sup>

Per al tractament de les complicacions motores i discinèsies:

- L-DOPA:
  - Augmentar la freqüència/reduir la dosi de cada presa: evidència insuficient per establir el millor règim en cada situació clínica.
  - L-DOPA d'alliberament controlat: evidència insuficient per concloure que són efectives per reduir les complicacions motores.
  - Formulacions líquides: presenten una absorció més ràpida, per la qual cosa són útils per "avançar l'*on*". L'evidència és insuficient per recomanar l'ús d'L-DOPA líquida i melevodopa (no disponibles en el nostre entorn).
  - La infusió duodenal contínua és efectiva en el control de les fluctuacions motores/discinèsies.
- ICOMT
  - Entacapona: redueix el temps *off*, especialment útil per al fenomen de final de dosi (grau A).
  - Tolcapona: més efectiu que entacapona reduint el temps *off*. El risc d'hepatopatia fulminant, encara que baix, limita enormement el seu ús (grau A).
- IMAO-B
  - Rasagilina: efectiu i clínicament útil a reduir el temps *off* (grau A).
  - Selegilina: evidència clínica insuficient per al tractament de les complicacions motores.
  - Safinamida: a l'apartat "Neurofarmacologia de la malaltia de Parkinson" s'indica que la safinamida, en combinació amb L-DOPA, és eficaç en la reducció de fluctuacions motores, redueix el temps *off* i millora els paràmetres motors (grau A). En canvi, a l'apartat "Maneig i tractament de les primeres complicacions motores amb teràpia convencional" s'indica que l'evidència de safinamida és insuficient (grau B).
- Agonistes dopaminèrgics:
  - Doble paper: per un costat, l'administració precoç prevé l'aparició de complicacions motores i retarda l'inici d'L-DOPA, i per l'altre, pot millorar aquestes complicacions en reduir el temps *off* i permetre reduccions de fins a un 30% de la dosi d'L-DOPA.

- Es recomanen els d'alliberament prolongat i no ergòtics. La rotigotina és l'única presentació transdèrmica que produeix una alliberació sostinguda de 24 hores.
- La injecció subcutània intermitent d'apomorfina és l'únic que ràpidament i efectivament reverteix els períodes d'*off*.
- Amantadina: eficaç en el tractament de les discinèsies induïdes per L-DOPA en l'MP avançada. L'efecte es manté a llarg termini.

**Parkinson's disease in adults. National Institute for Health and Care Excellence. 2017.<sup>[3]</sup>**

- Si es desenvolupen discinèsies i/o fluctuacions motores, cal derivar el pacient a l'atenció especialitzada.
- Oferir agonistes dopaminèrgics, IMAO-B o ICOMT com a complement de l'L-DOPA per a pacients amb discinèsia/fluctuacions motores tot i una teràpia òptima, després de discutir:
  - Circumstàncies clíniques individuals (simptomatologia, comorbiditats i riscos de la polifarmàcia).
  - Les circumstàncies, les preferències, les necessitats i els objectius individuals de la persona.
  - Els possibles beneficis i danys de les diferents classes de medicaments.

**Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2006<sup>[1]</sup>**

Per als pacients amb fluctuacions motores, l'evidència suggereix:

- Oferir entacapona i rasagilina per reduir el temps *off* (nivell A).
- Pergolida, pramipexole, ropinirole i tolcapona s'han de considerar per reduir el temps *off* (nivell B). Tolcapona (hepatotoxicitat) i pergolida (fibrosi valvular) requereixen precaució i monitoratge.
- Apomorfina, cabergolina i selegilina es poden considerar per reduir el temps *off* (nivell C).
- L-DOPA/carbidopa i bromocriptina d'alliberament sostingut es poden ignorar per reduir el temps *off* (nivell C).

**Cap de les guies esmentades fa recomanacions específiques respecte a opicapona.**

**Informe de posicionament terapèutic (IPT)<sup>[6]</sup>**

L'IPT d'opicapona publicat amb data 24 de juny de 2017 considera que opicapona és una alternativa terapèutica a entacapona en pacients amb MP i fluctuacions motores, en combinació amb L-DOPA/IDC. No s'ha establert que el control motor global d'aquests pacients, ni la qualitat de vida, sigui millor que amb entacapona, i no existeixen comparacions directes amb els IMAO-B ni amb agonistes dopaminèrgics. Com a consideracions finals, indica que per a l'elecció entre opicapona i altres alternatives cal tenir en compte criteris d'eficiència.

## Avaluacions per altres organismes

Taula 9. Recomanacions d'altres organismes sobre opicapona

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>[26]</sup>	Anglaterra	21.03.2017: no es disposa de <i>technological appraisal</i> i, per tant, el NICE no ha fet una recomanació formal a l'NHS. Tanmateix, es disposa d'un <i>evidence summary</i> en què es cita la guia de l'MP per al posicionament dels ICOMT (una opció afegida a L-DOPA/IDC per reduir la fase <i>off</i> ). Es destaca la no inferioritat respecte a entacapona i que els decisors locals hauran de tenir els costos en compte quan considerin el lloc en la terapèutica de l'opicapona.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) <sup>[27]</sup>	Alemanya	22.12.2016: avalua el benefici addicional d'opicapona com a teràpia complementària als inhibidors d'L-DOPA/IDC en adults amb MP i fluctuacions motores de final de dosi que no es poden estabilitzar amb aquestes combinacions. Tot i que consideren que entacapona és el comparador adequat, es conclou que no està provat el benefici addicional d'opicapona ja que consideren insuficient les 14-15 setmanes de durada de l'estudi en un tractament crònic.

**ICOMT:** inhibidors de la catecol-O-metiltransferasa; **IDC:** inhibidors de la DOPA-descarboxilasa; **MP:** malaltia de Parkinson.

No s'han trobat avaluacions d'altres agències com l'Scottish Medicines Consortium (Escòcia), l'Haute Autorité de Santé (França) o el Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadà) a data 4.9.2017.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 10. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari\*

	<b>Agonistes dopaminèrgics</b> (pramipexole, ropinirole, rotigotina)	<b>IMAO-B</b> (selegilina, rasagilina, safinamida)	<b>ICOMT</b> (entacapona, tolcapona, opicapona)	<b>Amantadina</b>
<b>Síntomes motors</b>	Millora dels símptomes motors	Millora dels símptomes motors	Millora dels símptomes motors	Sense evidència de millora dels símptomes motors
<b>Activitats de la vida diària</b>	Millora de les activitats de la vida diària	Millora de les activitats de la vida diària	Millora de les activitats de la vida diària	Sense evidència de millora d'activitats de la vida diària
<b>Temps off</b>	Major reducció del temps <i>off</i>	Reducció del temps <i>off</i>	Reducció del temps <i>off</i>	Sense estudis que ho avaluin
<b>Reaccions adverses</b>	Risc intermedi de reaccions adverses	Menor risc de reaccions adverses	Major risc de reaccions adverses	Sense estudis que ho avaluin
<b>Al·lucinacions</b>	Major risc	Risc baix	Risc baix	Sense estudis que ho avaluin

**IMAO-B:** inhibidors de la monoamino-oxidasa; **ICOMT:** inhibidors de la catecol-O-metiltransferasa.

\*Adaptada i traduïda de NICE 2017<sup>[3]</sup>

## Bibliografia

---

1. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ et al. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 Apr 11;66(7):968-75.
2. Societat Catalana de Neurologia. Protocol de Diagnòstic i tractament de la malaltia de Parkinson; 2016. [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: [http://www.scn.cat/docs/grups\\_treball/GUIA\\_Transtorns\\_moviment.pdf](http://www.scn.cat/docs/grups_treball/GUIA_Transtorns_moviment.pdf)
3. Parkinson's disease in adults. . London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Juliol 2017 [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>
4. Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial de Práctica Clínica en Parkinson; 2016. [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: <http://www.sen.es/profesional/guias-y-protocolos>.
5. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
6. Informe de posicionamiento terapéutico de opicapona (Ongentys®) en enfermedad de Parkinson. IPT 24/2017. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Juny 2017 [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-opicapona-Ongentys-Parkinson.pdf>
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Ongentys® (opicapone). EMEA/H/C/002790/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 28 April 2016 [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002790/WC500209538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002790/WC500209538.pdf)
8. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29:1583.
9. Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (FEEN). Informe de la fundación del cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. 2013. [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: [www.fundaciondelcerebro.es/docs/informe\\_parkinson.pdf](http://www.fundaciondelcerebro.es/docs/informe_parkinson.pdf)
10. Generalitat de Catalunya. Día mundial del Parkinson. 2016. Disponible a: [http://web.gencat.cat/ca/actualitat/detall/20160411\\_Dia-Mundial-del-Parkinson](http://web.gencat.cat/ca/actualitat/detall/20160411_Dia-Mundial-del-Parkinson)
11. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:525.
12. Viñes JJ, Larumbe R, Gaminde I, Artázcov MT. Incidence of idiopathic and secondary Parkinson disease in Navarre. Population-based case registry. *Neurología*. 1999;14(1):16-22.
13. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):734-41.
14. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-184.
15. Janovic J., Andrade DM. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); Juny 2017. [Consultat: juliol de 2017].
16. Tarsy D. Nonpharmacologic management of Parkinson disease. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); Jun 2017. [Consultat: juliol de 2017].
17. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K; van Hilten, Wheatley K et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD007166.
18. Fitxa tècnica de Ongentys® (opicapona). Bial - Portela & Cia, S.A. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2016 [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/002790/WC500209536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002790/WC500209536.pdf)
19. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):154-165.
  20. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1;74(2):197-206.
  21. Lees A, Ferreira J, Lopes N, R. Costa, A. Santos, C. Oliveira et al. Efficacy and safety of opicapone in patients over 70 years with Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2015;30:S99.
  22. Lopes N, Ferreira J, Lees A, R. Costa, A. Santos, C. Oliveira, R. et al. Exploratory efficacy of opicapona in combination with dopamine agonists or MAO-B inhibitors on the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:S101.
  23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA). 21 juny 2012. [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001192.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001192.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5)
  24. Gordin A, Kaakkola S, Teräväinen H. Clinical advantages of COMT inhibition with entacapone - a review. *J Neural Transm (Vienna).* 2004 Oct;111(10-11):1343-63.
  25. Fitxa tècnica de Stalevo® (L-DOPA/carbidopa/entacapon). Orion Corporation. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/002790/WC500209536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002790/WC500209536.pdf)
  26. Parkinson's disease with end-of-dose motor fluctuations: opicapone. (ES9). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Març 2017 [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ES9>
  27. Opicapone (Parkinson disease). A16-61. Köln (Germany). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Setembre 2016 [Consultat: juliol de 2017]. Disponible a: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a16-61-opicapon-morbus-parkinson-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7706.html>