

29 de Noviembre de 2017

RESPUESTA ULTRARRÁPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA: OPICAPONA

Ref: solicitud de Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos

Tecnología

IFA: Opicapona

Código ATC no se ha asignado aún

Indicación:

Según EMA, opicapona está indicado como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC) en pacientes adultos con Enfermedad de Parkinson (EP) y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones.

Epidemiología:

La Enfermedad de Parkinson es un proceso degenerativo de presentación generalmente esporádica. La causa es desconocida, aunque probablemente es multifactorial, siendo los principales factores etiológicos de naturaleza genética y ambiental. La EP ataca varones y mujeres de todas las razas, ocupaciones y países. La media de edad en que comienza es de unos 60 años, pero se han identificado casos en individuos que tienen entre 20 y 29 años y otros todavía más jóvenes. La frecuencia con que aparece la enfermedad aumenta con el envejecimiento. La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa (después de la enfermedad de Alzheimer), con una tasa de incidencia media anual estandarizada por edad en países de altos ingresos de 14/100.000 habitantes de la población total y 160/100.000 personas ≥ 65 años.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad de Parkinson se caracteriza por temblor en reposo, rigidez, bradicinesia y deficiencias de la locomoción conocidas como los "signos cardinales" de la misma. Otras manifestaciones incluyen rigidez de la marcha, inestabilidad postural, dificultad del habla, perturbaciones del sistema autónomo, alteraciones de la función sensitiva, cambios en el ánimo, insomnio, deficiencias cognitivas y demencia senil.

Introducción:

Levodopa es el tratamiento más efectivo para el manejo de EP. Sin embargo, muchos pacientes que reciben tratamiento prolongado con dicha droga desarrollan fluctuaciones musculares y disquinesia. Los pacientes reportan que presentan varias horas por día en estado off y esto afecta su calidad de vida. Por este motivo, el control de las fluctuaciones motoras es un objetivo importante en muchos pacientes.

Las fluctuaciones motoras de final de dosis se asocian a la vida media corta del tratamiento con levodopa vía oral (60-90 minutos aproximadamente).

Tecnología: opicapona

Opicapona es un inhibidor periférico, selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), dotado de una unión de alta afinidad que se traduce en una tasa de disociación del complejo lenta y una duración de acción in vivo larga y constante (>24 horas).

En presencia de un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (IDDC), la COMT se convierte en la principal enzima metabolizante de la levodopa, catalizando su conversión en 3-O-metildopa (3-OMD) en el cerebro y la periferia. En pacientes que toman levodopa y un IDDC periférico, como carbidopa o benserazida, la opicapona aumenta los niveles plasmáticos de levodopa, mejorando así la respuesta clínica a levodopa.

La dosis recomendada de opicapona es de 50 mg una vez por día.

Opicapona aumenta los efectos de la levodopa. Se debe administrar como adyuvante al tratamiento con levodopa.

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

Almidón glicolato sódico, Tipo A

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Indigotina (E132)

Eritrosina (E127)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Shellac, propilenglicol, amoníaco, indigotina (E132)

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Feocromocitoma, paraganglioma u otros tumores secretores de catecolaminas.

Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno y/o rabdomiólisis no traumática.

Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO-A e IMAO-B) (p. ej. fenelzina, tranilcipromina y moclobemida) distintos de los usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Es un tratamiento aprobado por la EMA.

Resumen de la evidencia:

Se realizó búsqueda en Pubmed. Estrategia de búsqueda ("opicapone" [All Fields]) AND ("parkinson"[All Fields]). Límites: seres humanos, sin restricción de lenguaje, tipo de estudio: ensayo clínico, revisión sistemática, meta-análisis.

La búsqueda retornó 3 publicaciones, que se incluyeron en el análisis.

La eficacia y seguridad de opicapona se ha demostrado en dos estudios de fase 3, doble ciego, controlados con placebo y fármaco activo (sólo 1 estudio), de hasta 15

semanas, en 1.027 pacientes adultos aleatorizados con la enfermedad de Parkinson, tratados con levodopa/IDDC (solo o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos) y fluctuaciones motoras de final de dosis.

La edad media fue similar en todos los grupos de tratamiento en ambos estudios, con un rango entre 61,5 y 65,3 años. Los pacientes con estadíos de gravedad de la enfermedad del 1 al 3 (Escala modificada de Hoehn y Yahr) en ON, estaban tratados con 3 a 8 dosis diarias de levodopa/IDDC y tenían un promedio diario de tiempo OFF de al menos 1,5 horas. En ambos estudios, 783 pacientes fueron tratados con 25 mg o 50 mg de opicapona o placebo. En el Estudio 2, 122 pacientes fueron tratados con 5 mg opicapona y 122 pacientes fueron tratados con entacapona 200 mg (fármaco activo). La mayoría de los pacientes tratados en ambos estudios pivotaes fueron tratados con levodopa/IDDC de liberación inmediata. En el análisis conjunto de los estudios fase 3 hubo 60 pacientes que predominantemente utilizaron levodopa de liberación controlada (es decir, > 50 % de sus formulaciones levodopa/ IDDC), 48 de los cuales fueron tratados únicamente con formulaciones de levodopa de liberación controlada. Aunque no hay evidencia que tanto la eficacia o seguridad de opicapona se verían afectados por el uso de preparados de levodopa de liberación controlada, la experiencia con estas preparaciones es limitada.

Opicapona demostró una eficacia clínica superior al placebo, durante el tratamiento doble ciego, tanto para la variable de eficacia primaria utilizada en ambos estudios pivotaes, es decir, la reducción del tiempo OFF, la proporción de respondedores respecto al tiempo OFF (es decir, un paciente que tuvo una reducción en el tiempo OFF de al menos 1 hora desde el inicio hasta el final) y en la mayoría de criterios secundarios de valoración derivados de los diarios de los pacientes.

La reducción media en tiempo OFF absoluto desde el inicio hasta el final en el grupo de entacapona fue -78,7 minutos. La diferencia en el cambio de la media en tiempo OFF de entacapona frente a placebo en el Estudio 2 fue -30,5 minutos. La diferencia en el cambio de la media LS en tiempo OFF de opicapona 50 mg frente a entacapona fue -24,8 minutos y se demostró la no inferioridad de opicapona 50 mg frente a entacapona (intervalo de confianza del 95%: -61,4; 11,8).

PUBLICACIÓN	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS/ PACIENTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>Lees AJ, Ferreira J, et al.</p> <p>Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease and motor fluctuations.</p> <p>JAMA Neurol. 2017; 74(2):197-206</p>	<p>Estudio fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con una duración de 14 a 15 semanas, seguido por una fase de etiqueta abierta de un año de duración en la que todos los pacientes recibieron tratamiento con opicapona. Participaron pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y tratamiento con levodopa que presentaron signos de deterioro de final de dosis y una media de tiempo-off (estado de aquinesia o disminución de movilidad) de por lo menos 1,5 horas, sin incluir la aquinesia matinal. 427 pacientes aleatorizados a tres ramas: 25 mg/d opicapona (N=129); 50 mg/d opicapona (N=154); placebo (N=144).</p>	<p>Levodopa más: Opicapona vía oral 25 mg/día, 50 mg/día y placebo.</p>	<p>376 pacientes completaron la fase doble ciego y 286 completaron la segunda etapa de 1 año de duración. Al finalizar la primera etapa el cambio en la media de tiempo-off (desvío estándar) respecto del basal fue -64,5 (14,4) minutos para el grupo placebo, -101,7 (14,9) minutos para el grupo con opicapona 25 mg/d, y -118,8 (13,8) para la rama de 50 mg/d. La diferencia ajustada de tratamiento versus placebo fue significativa para Opicapona 50 mg/d (efecto del tratamiento -54,3 [IC95% -96,2 a -12,4] minutos; P=0,008), pero no fue significativa para la dosis de 25 mg/d. La reducción de tiempo-off fue sostenida durante la fase a etiqueta abierta (-136,3 minutos al año). Los eventos adversos más comunes fueron disquinesia, constipación y boca seca. 51 pacientes (11,9%) discontinuaron el tratamiento en la primera fase del estudio.</p>	<p>El tratamiento con 50 mg por día de opicapona fue asociado con una reducción significativa en la media de tiempo-off por día en pacientes tratados con levodopa con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras y este efecto se sostuvo durante un año. Opicapona fue seguro y bien tolerado</p>
<p>Ferreira J, Lees A, et al.</p> <p>Opicapone as an adjunct to</p>	<p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y control activo de</p>	<p>Levodopa más: opicapona 5/ 25 o 50 mg/día; placebo; o entacapona 200</p>	<p>600 participantes fueron aleatorizados, 590 se</p>	<p>La adición de opicapona 50 mg a levodopa en pacientes con enfermedad de</p>

<p>levodopa in patients with Parkinson´s disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial.</p> <p>Lancet Neurol. 2016; 15:154-65.</p>	<p>opicapona como adyuvante a levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras de final de dosis. Los pacientes se aleatorizaron en 5 ramas: opicapona 5/25 o 50 mg/día; placebo; entacapona 200 mg con cada toma de levodopa. Se realizó tratamiento durante 14-15 semanas. El objetivo primario fue el cambio de tiempo absoluto en estado off al final de estudio comparado con el valor basal según registro diario de pacientes.</p>	<p>mg con cada toma de levodopa.</p>	<p>incluyeron en el análisis (120 del grupo placebo, 120 grupo entacapona, 119 opicapona 5 mg, 116 opicapona 25 mg, 115 opicapona 50 mg) y 537 participantes para el análisis por protocolo. La media de cambio en estado off respecto del basal fue: Placebo: -56 minutos (DE 13,4; IC95% -82,3 a -29,7); Entacapona: -96,3 minutos (DE 13,4; IC95% -122,6 a -70,0); Opicapona 5 mg: -91,3 minutos (DE 13,5; IC95% -117,7 a -64,8); Opicapona 25 mg: -85,9 min (DE 13,7; IC95% -112,8 a -59,1); Opicapona 50 mg: -116,8 min (DE 14,0; IC95% -144,2 a -89,4). El tratamiento con opicapona 50 mg fue superior al placebo (diferencia media en cambio respecto basal -60,8 minutos, IC95% -97,2 a -24,4; p=0,0015) y no inferior al entacapona (-26,2 minutos, IC95% -63,8 a 11,4; p=0,0051). Los eventos adversos más frecuentes fueron disquinesia, (5 pacientes en grupo placebo, 10 con entacapona y 18</p>	<p>Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis podría facilitar el régimen de tratamiento. Podría potencialmente reducir la dosis diaria de levodopa, reducir el número de tomas y maximizar el beneficio.</p>
--	--	--------------------------------------	--	--

			con opicapona 50 mg), insomnio, y constipación. Eventos adversos serios	
<p>Ferreira J, Rocha JF, et al.</p> <p>Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics catechol-o-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease.</p> <p>Eur J Neurol. 2015 May;22(5):815-25.</p>	<p>Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en cuatro grupos paralelos de pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con 100/25 mg levodopa/carbidopa o levodopa/benseracida y con fluctuaciones motoras (fenómeno off). Los participantes se asignaron secuencialmente a la administración diaria durante 28 días de placebo o tres dosis crecientes de opicapona. Dos test de levodopa fueron realizados, uno basal y otro luego de la fase de mantenimiento. Los sujetos completaron un diario para registrar las fluctuaciones motoras (períodos on-off) durante el estudio.</p>	<p>Los participantes recibieron 100/25 mg levodopa/carbidopa o levodopa/benseracida más placebo (N=10), opicapona 5 mg (N=10), opicapona 15 mg (N=10) o opicapona 30 mg (N=10)</p>	<p>En relación al placebo, la exposición a levodopa aumentó 24,7%, 53,9%, y 65,6% luego de 5, 15, y 30 mg de opicapona, respectivamente . Un análisis exploratorio de eficacia demostró mejoría en varios resultados incluyendo un cambio dosis dependiente en el tiempo off con una disminución de 4,16% (P>0,05), 29,55% (P>0,05) y 32,71% (P<0,05) con 5, 15, y 30 mg de opicapona respectivamente . Los tratamientos fueron bien tolerados y seguros.</p>	<p>Opicapona en un nuevo inhibidor de Catecol o metiltransferasa (COMT) que disminuye significativamente la actividad COMT, aumentando la exposición sistémica a levodopa y mejorando la respuesta motora.</p>

CONCLUSIÓN

Opicapona es un inhibidor de catecol-o-metiltransferasa que se utiliza como adyuvante de Levodopa para tratamiento de fluctuaciones motoras de final de dosis y fenómeno on-off, en adultos con enfermedad de Parkinson.

La eficacia de opicapona fue estudiada en dos estudios fase 3, cuyo objetivo primario fue el estudio de fenómenos on-off según registro de los pacientes. Se demostró que una dosis diaria de opicapona 50 mg comparada con placebo otorga una mejoría medida en minutos de tiempo off de -55,3 (IC95% -92,0 a -18,6) y -52,4 (IC95% -89,1 a -15,7) en cada estudio respectivamente.

Respecto de la seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron disquinesias, constipación, boca seca, e insomnio.

Este fármaco no constituye la única opción para el tratamiento de la enfermedad y su indicación debe ser valorada en función del beneficio agregado probable y en pacientes que no responden al tratamiento disponible.

Nada obsta para su importación, quedando su uso adecuado y en ámbito adecuado, bajo estricta responsabilidad de su médico tratante.

ACLARACIONES

La presente autorización tiene una vigencia de un año como acceso de excepción o hasta tanto el laboratorio presente su registro en Argentina y sea aprobado por la ANMAT.

Las autorizaciones mediante el RAEM, se refieren a un paciente en particular, objeto de la solicitud y en las circunstancias particulares que rodean al caso, basado en la mejor evidencia disponible que debe ser aportada por los médicos prescriptores y corroborada por la ANMAT para ayudar al bienestar de ese paciente. No son extensibles a ningún otro paciente en similar condición.

Bibliografía

- European Medical Agency. [Ficha técnica o resumen de las características del producto.](#)
- 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. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4703.
- 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. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00336-1. Epub 2015 Dec 23.
- Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2015 May;22(5):815-25, e56. doi: 10.1111/ene.12666. Epub 2015 Feb 4.
- [Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología.](#)