



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de opicapona (Ongentys®) en enfermedad de Parkinson

IPT, 24/2017. V1

Fecha de publicación: 26 de junio de 2017[†]

Corrección de errores de 19 de marzo de 2018 (ver al final)

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo debido a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas de la sustancia negra y otros núcleos, y también de neuronas no dopaminérgicas de diversas áreas del cerebro (1). La EP es de etiología desconocida y tiene una prevalencia de 150 casos por 100.000 habitantes (2), siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población después de la enfermedad de Alzheimer. Presenta una serie de manifestaciones clínicas motoras (hipocinesia, temblor y rigidez) y no motoras (deterioro cognitivo, apatía, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, estreñimiento, alucinaciones, fatiga y dolor). El deterioro cognitivo puede estar presente desde las fases iniciales, si bien la demencia suele desarrollarse en fases más avanzadas. La mayoría del resto de síntomas no motores son de aparición precoz. Los síntomas no motores influyen en la discapacidad del paciente, y se han relacionado con déficits de dopamina, acetilcolina y noradrenalina, así como con la neurodegeneración neuronal progresiva (2). Se cree que el glutamato y otros neurotransmisores desempeñan papeles importantes en la patogénesis de los síntomas primarios, fluctuaciones motoras, discinesias y pérdida de células neuronales. Estos síntomas inciden de manera variable en la calidad de vida del paciente (3).

La EP generalmente se desarrolla en varias etapas. La inicial es el período que abarca entre el comienzo de los síntomas y la aparición de las complicaciones asociadas con la terapia farmacológica. Dura aproximadamente los primeros 5-10 años de la enfermedad presentándose con síntomas de intensidad leve que normalmente no interfieren en la actividad de la vida diaria del paciente. La etapa intermedia, a partir de los 7-10 años después del comienzo de la enfermedad, está marcada por la aparición de las complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras) y la mayor intensidad de las manifestaciones no motoras. Se caracteriza también por un empeoramiento progresivo de los síntomas que interfieren en las actividades sociales. En la etapa avanzada los síntomas son graves, con importante repercusión social, con manifestaciones motoras que no responden al tratamiento farmacológico dopaminérgico, demencia y síntomas neuropsiquiátricos. Estas etapas son reflejadas en la escala Hoehn and Yahr que se utiliza para la clasificación de la enfermedad (que va de 0 al 5 siendo esta última la que se corresponde con una situación grave). La evaluación de la eficacia de los medicamentos antiparkinsonianos se determina utilizando las puntuaciones obtenidas en diferentes escalas validadas, particularmente la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), que incluye cuatro partes divididas en 45 ítems (con una puntuación máxima de 159 puntos). La parte I evalúa el estado mental, la conducta y el humor; la parte II evalúa las actividades de la vida diaria; la parte III evalúa el nivel motor y la parte IV analiza las complicaciones de la terapia. Además de estas

escalas, también se utilizan para evaluar la eficacia las modificaciones en los tiempos ON (con y sin discinesias) y OFF (4).

En la actualidad, el tratamiento de la EP es exclusivamente sintomático, y tiene como objetivo terapéutico el conseguir la mejor situación funcional posible para la adecuada realización de las actividades básicas de la vida diaria, mantener la independencia funcional durante el mayor tiempo posible y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Las estrategias de tratamiento dependen de la edad del paciente, la fase de la enfermedad, los síntomas que repercuten más negativamente en los pacientes, el balance beneficio/riesgo de cada una de las opciones disponibles y otros factores (3,5). Actualmente existen varios medicamentos autorizados para la EP. Dentro de los fármacos de primera línea la levodopa, precursor endógeno de la dopamina que se administra asociado a un inhibidor de la descarboxilasa periférica (ILAAD) como carbidopa o benserazida, es el fármaco más eficaz para los síntomas motores de la EP. Su principal efecto secundario es que un elevado porcentaje de pacientes desarrollan con el tiempo complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y/o discinesias).

La fase OFF se define como la falta de movilidad (bradicinesia o acinesia, rigidez), mientras que en una fase ON, el paciente es respondedor a levodopa, con independencia de que presente discinesias(6).

Otros tratamientos de primera línea son los agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol, y rotigotina) que tienen la ventaja de tener una semivida más larga y una farmacocinética más predecible que la levodopa y los medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), selegilina, rasagilina y safinamida.

En la enfermedad de Parkinson se pueden distinguir fluctuaciones motoras que guardan relación temporal con la toma de la levodopa, donde se incluye el deterioro fin de dosis o wearing-OFF que es la más frecuente y generalmente la primera en aparecer (junto a la bradicinesia matutina) y aquellas que acontecen sin claro patrón temporal respecto a la toma de la medicación, que incluyen el OFF brusco, el OFF aleatorio, las fluctuaciones impredecibles (ON-OFF), el retraso del ON, el fallo de dosis y la congelación de la marcha. Las estrategias más habituales de manejo de estas fluctuaciones son la modificación de la posología de la levodopa y el cambio de formulación de la levodopa, además de terapia añadida(7).

Los agonistas de dopamina y los IMAO-B (rasagilina, selegilina y safinamida) también se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante de la levodopa en pacientes en fases avanzadas de la EP para reducir las complicaciones motoras (fluctuaciones motoras, incluyendo el deterioro de final de dosis, y discinesias) y para mejorar la calidad de vida de los pacientes (8). Los inhibidores de la catecol-amino-metiltransferasa -COMT- (entacapona, tolcapona), que disminuyen la pérdida metabólica de levodopa, están indicados en combinación con levodopa/ (ILAAD) periférica para pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con estas combinaciones.

Los anticolinérgicos (trihexifenidilo, biperideno) tienen una eficacia modesta en el control del temblor parkinsoniano pero se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca deterioro cognitivo en el paciente de edad avanzada.

Por último, la amantadina, que potencia la liberación de dopamina de las vesículas de almacenamiento, también puede utilizarse en algunos pacientes con síntomas leves que son intolerantes a levodopa o agonistas dopaminérgicos (5), y es el fármaco de elección para el tratamiento de las discinesias inducidas por levodopa.

En pacientes no respondedores, existen alternativas como la apomorfina subcutánea en bolo o en perfusión subcutánea continua, la levodopa/carbidopa de administración intestinal (3,5), y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del *globus pallidus* (GPi).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de enero de 2017

OPICAPONA (ONGENTYS®) (9)

Opicapona (Ongentys®) ha sido autorizado como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ILAAD en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones.

Farmacología

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 (LAAD), 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 LAAD periférico, como carbidopa o benserazida, la opicapona aumenta los niveles plasmáticos de levodopa.

La dosis recomendada de opicapona es 50 mg por vía oral, administrada una vez al día al acostarse, por lo menos una hora antes o después de la combinación de levodopa. Puede ser necesario ajustar la dosis de levodopa desde los primeros días hasta las primeras semanas tras iniciar el tratamiento con opicapona (bien ampliando los intervalos de tratamiento o bien disminuyendo la dosis).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), y se debe de tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B), y en pacientes ≥ 85 años (debido a la baja experiencia en este grupo de edad).

Eficacia (10, 11)

Se presentaron dos ensayos fase III (BIA-91067-301, BIA-91067-302), multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con tratamiento activo (entacapona) en uno de ellos (BIA-91067-301). Los estudios tenían una primera etapa de cribado de una o dos semanas, y de una fase doble ciego controlado con placebo de 14-15 semanas. En esta fase de doble ciego, durante las primeras 2-3 semanas se permitía realizar ajustes de la dosis de levodopa. Además, se presentó también un período de extensión abierta de un año de duración [BIA-91067-302 (parte II)].

Ambos estudios se realizaron en pacientes con diagnóstico de Parkinson de al menos 3 años según los criterios de *Parkinson's Disease Society Brain Bank*, con una gravedad según la escala de Hoehn y Yahr de I a III en ON y con signos de fluctuaciones motoras de final de dosis (con un promedio diario de tiempo OFF mientras estaban despiertos de al menos 1,5 horas, excluyendo el período de la predosis de la mañana) a pesar del tratamiento con levodopa y un ILAAD (3 a 8 dosis diarias) durante al menos un año, con clara mejoría clínica. Se excluían pacientes con discinesia según la escala UPDRS>3 (subsección IV) y que tuvieran tratamiento con un ICOMT.

La edad media de los pacientes incluidos estuvo en el rango entre 61,5 y 65,3 años. La duración media de la EP de 7 y 7,7 años, la duración de las fluctuaciones motoras variaba entre 2 y 3 años según el estudio y el tiempo medio desde el inicio del tratamiento con L-DOPA variaba entre 5 y 7 años. La duración del tiempo OFF absoluto osciló entre 6,1 horas y 6,9 horas. Aproximadamente el 70% estaban además en tratamiento con un agonista de dopamina y el 20% con un IMAOB (se permitía selegilina hasta 10 mg/día y rasagilina hasta 1 mg/día), la medicación antiparkinson concomitante se tenía que mantener estable durante el estudio.

La variable primaria fue el cambio en el tiempo OFF desde el momento basal (visita 2) hasta el final de la fase de doble ciego (visita 7 equivalente a los 84 días), medida como la media absoluta

del tiempo OFF cuantificada por el paciente a través del diario Hauser en los 3 días anteriores a cada visita.

Las variables de eficacia secundarias incluyeron, entre otras, la proporción de respondedores en tiempo OFF (siendo definida la respuesta como la reducción de 1 hora o más desde la base hasta el momento del análisis) y respondedores en tiempo ON (siendo definida la respuesta como el incremento de 1 hora de tiempo ON), incremento absoluto del tiempo ON (con o sin discinesia problemática) y variables basadas en los cuestionarios de la Escala UPDRS, la Escala de Sueño de la Enfermedad de Parkinson (PDSS), el Cuestionario de Calidad de Vida de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39), la Escala de los Síntomas No Motores (NMSS), y la Evaluación Global del Cambio del sujeto.

El estudio *BIA-91067-301*, de fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y con un control activo (entacapona) incluyó 600 pacientes, de los que 542 completaron el estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento de opicapona 5 mg, 25 mg, 50 mg, entacapona 200 mg o placebo. La comparación de eficacia de las distintas dosis de opicapona frente a placebo se realizó mediante un análisis de superioridad y de no inferioridad frente a entacapona (margen de no inferioridad para la diferencia de cambio en el tiempo OFF: 30 minutos).

La opicapona se tomaba una vez al día una hora después de la última dosis de levodopa/ILAAD, mientras que la entacapona se tomaba a la vez que levodopa/ILAAD.

Los resultados de la variable principal se muestran en la tabla 1. Opicapona demostró superioridad frente a placebo en la dosis de 50 mg pero no en las dosis de 5 mg ni de 25 mg.

La diferencia en la media de cambio en tiempo OFF de opicapona 50 mg frente a entacapona fue -24,8 minutos (análisis IT) y se demostró la no inferioridad de opicapona 50 mg frente a entacapona (intervalo de confianza 95%: -61,38, -11,8) tanto en el análisis utilizando la población por intención de tratar como en el análisis por protocolo.

Respecto a las variables secundarias, en la tabla 2 se muestran los resultados en el porcentaje de pacientes respondedores en tiempo OFF y de los respondedores en tiempo ON. En ambos casos el porcentaje de respondedores fue superior en los pacientes tratados con opicapona 50 mg respecto a los del grupo placebo. Sin embargo, ninguna de las dosis demostró diferencias estadísticamente significativas con entacapona.

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo o entacapona en ninguna de las dosis en la escala total UPDRS, ni en la escala de PDSS, ni en la escala de sintomatología no motora de la enfermedad de Parkinson, ni en la escala PDQ-39.

El incremento absoluto en el tiempo ON total fue de 119 minutos y 47,1 minutos en los grupos de OPC 50 mg y placebo, diferencia estadísticamente significativa. La mayor parte del tiempo ganado son minutos en los que el paciente tiene discinesia no problemática (109 minutos, el 90% del tiempo ON total), sin que se observara incrementos significativos en el tiempo ON con discinesia problemática.

En la visita 4, la dosis de levodopa se había reducido respecto al valor basal en un 8,3% en el grupo de entacapona, un 13% en el de opicapona 50 mg y 4,2% en el grupo placebo. Al final del estudio, la media de reducción de levodopa desde el valor basal fue de 25,5 mg en entacapona, 33,2 mg en opicapona 50 mg y 5,8 mg en placebo.

Hubo 408 sujetos menores de 70 años y 182 sujetos mayores de 70 años, que mostraron un efecto placebo en el cambio de tiempo OFF de -42,4 minutos y -81,5 minutos respectivamente, siendo la

diferencia relativa entre los grupos de tratamiento similar en ambos grupos de edad.

Las razones más comunes de discontinuación de tratamiento fueron los efectos adversos (6,6% en placebo, 6,6% en entacapona, 5,7% en opicapona 5 mg, 6,7% en opicapona 25 mg, y 4,3% en opicapona 50 mg) y retirada del consentimiento (3,3% en placebo, 4,9% en entacapona, 2,5% en opicapona 5 mg, 3,4% en opicapona 25 mg, y 3,4% en opicapona 50 mg). Aproximadamente la mitad de ellas se produjeron en el primer mes de tratamiento.

El estudio *BIA-91067-302*, de fase III, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo incluyó 427 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento de opicapona 25 mg, 50 mg. La opicapona se tomaba una vez al día una hora después de la última dosis de levodopa/ILAAD. Al final de este período, los sujetos podían entrar en una fase abierta de tratamiento con opicapona, siendo la duración total de 67 semanas.

De los 427 sujetos, terminaron la fase de doble ciego 376 pacientes. Los resultados de la variable primaria según se muestran en la tabla 1. Opicapona 50 mg demostró superioridad frente a placebo, no así la dosis de 25 mg.

Respecto a las variables secundarias, el porcentaje de respondedores en tiempo OFF y en tiempo ON se muestra en la tabla 2. En ambos casos la dosis de 50 mg mostró ser superior a placebo, mientras que la dosis de 25 mg no fue superior a placebo en el incremento de respondedores en tiempo OFF y sí en el aumento del porcentaje de respondedores en tiempo ON.

En la escala UPDRS total, se cuantificaron unas medias de -3,51 en placebo, -4,39 para OPC 25 mg y -2,80 para el OPC 50 mg, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos de tratamiento comparado con placebo. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la UPDRS parte III, ni en la escala PDQ-39, escala NMSS, ni en la evolución global del cambio realizada por el investigador, ni en la PDSS.

En relación al cambio absoluto en el tiempo ON, se observaron diferencias significativas con la dosis de 50 mg de opicapona respecto a placebo (52,59 min (p = 0,0051)). En el análisis del tiempo ON sin discinesia y en el análisis sin discinesia molesta no se observaron diferencias significativas entre placebo y los grupos de opicapona.

En la visita 4, el 21,6% de los sujetos en OPC 25 mg y 19% en OPC 50 mg tuvo una disminución en la dosis de levodopa en comparación con 8,9% de los sujetos con placebo. En general, entre el inicio y la cuarta visita, la dosis de levodopa se redujo en una media de 47,2 mg en el OPC 25 mg y 29,3 mg en los grupos de OPC 50 mg, en comparación con 9,4 mg en el grupo de placebo.

Tabla 1. Cambio en tiempo absoluto OFF y tiempo ON (minutos) desde el inicio hasta el final

Tratamiento	N	Media LS	95% IC	valor-p (2 colas)
Estudio 301				
Cambio en tiempo OFF				
Placebo	121	-48,3	--	--
OPC 5 mg	122	-77,6	--	--
OPC 25 mg	119	-73,2	--	--
OPC 50 mg	115	-103,6	--	--
Entacapona 200 mg	122	-78,7	-105,0; -52,4	--
Test de superioridad				
OPC 5 mg – Placebo	--	-29,3	-65,5; 6,8	0,0558
OPC 25 mg – Placebo	--	-25,0	-61,5; 11,6	0,0902
OPC 50 mg – Placebo	--	-55,3	-92,0; -18,6	0,0016
Test de no inferioridad				
OPC 5 mg – Entacapona	--	1,1	-34,9; 37,1	0,0578
OPC 25 mg – Entacapona	--	5,5	-30,8; 41,8	0,0927
OPC 50 mg – Entacapona	--	-24,8	-61,4; 11,8	0,0017
Cambio en tiempo ON total sin discinesias molestas^a				
Placebo	121	40,0	--	--
OPC 5 mg	122	75,6	--	--
OPC 25 mg	119	78,6	--	--
OPC 50 mg	115	100,8	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	35,6	-2,5; 73,7	0,0670
OPC 25 mg – Placebo	--	38,6	0,2; 77,0	0,0489
OPC 50 mg – Placebo	--	60,8	22,1; 99,6	0,0021
Estudio 302				
Cambio en tiempo OFF				
Placebo	136	-54,6	--	--
OPC 25 mg	125	-93,2	--	--
OPC 50 mg	150	-107,0	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	-38,5	-77,0; -0,1	0,0900
OPC 50 mg – placebo	--	-52,4	-89,1; -15,7	0,0101
Cambio en tiempo ON total sin discinesias molestas^a				
Placebo	136	37,9	--	--
OPC 25 mg	125	79,7	--	--
OPC 50 mg	150	77,6	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	41,8	0,7; 82,9	0,0839
OPC 50 mg – placebo	--	39,7	0,5; 78,8	0,0852

IC = intervalo de confianza; media LS = media de los mínimos cuadrados; N = número de valores no perdidos; OPC = opicapona.

a. tiempo ON sin discinesias molestas=tiempo ON con discinesias no problemáticas + tiempo ON sin discinesias.

Tabla 2.- Tasa de respondedores en tiempo OFF y en tiempo ON en el punto final (población total)

Tipo de respuesta	Placebo (N=120)	Entacapona (N=120)	OPC 5 (N=120)	OPC 25 (N=120)	OPC 50 (N=120)
Estudio 301					
Reducción tiempo OFF					
Respondedores (%)	47,5%	58,3%	59,7%	60,33%	69,6%
valor p*(diferencia con placebo)		0,0938	0,0650	0,0464	0,0011
valor p*(diferencia con entacapona)			0,8206	0,7386	0,0626
Incremento tiempo ON					
Respondedores (%)	45,8%	57,5%	54,6%	56,9%	65,2%
valor p*(diferencia con placebo)		0,0672	0,1690	0,0947	0,0028
valor p*(diferencia con entacapona)			0,6587	0,9293	0,1479
Tipo de respuesta	Placebo (N=135)		OPC 25 mg (N=125)	OPC 50 mg (N=147)	
Estudio 302					
Reducción tiempo OFF					
Respondedores (%)	50,4%		62,4%	66%	
valor p			0,0405	0,0088	
Incremento tiempo ON					
Respondedores (%)	45,2%		63,2%	61,9%	
valor p			0,0040	0,0061	

*CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-test. OPC: opicapona.

La mayoría de las mejoras en el tiempo OFF se observaron en las primeras semanas de tratamiento (visitas 3 y 4).

El estudio BIA-91067-302 (parte II), fase III, multicéntrico, no controlado, abierto, es una extensión de un año de duración de la Parte I del BIA-91067-302. La fase abierta comenzó el día después de la V7 (visita 7ª) y terminó en la V14 (52 semanas). Todos los pacientes comenzaron con la dosis de 25 mg de opicapona una vez al día en la primera semana independientemente de su tratamiento previo en el periodo doble ciego. Si el fenómeno de fluctuación motora a final de dosis no fue suficientemente controlado y el paciente lo toleraba, se aumentaba la dosis hasta 50 mg de opicapona. Se permitió ajustar la dosis de levodopa y de opicapona en función de los efectos adversos dopaminérgicos que se detectaran. Durante las seis últimas semanas del ensayo se mantuvieron estables las dosis de levodopa y opicapona.

Respecto al cambio del tiempo OFF, la reducción se mantuvo durante el período abierto del estudio. En la visita 14 se observó una disminución de -21,8 minutos desde el punto inicial de la fase de extensión. La proporción de respondedores al final del período abierto en relación con el punto base del período doble ciego fue de 68,4% para los tiempos OFF y de 65,8% para los tiempos ON.

Se realizó un análisis combinado y metaanálisis de los resultados de los estudios de fase III en el que se observó que una proporción significativamente mayor de los sujetos tenía una reducción de tiempo OFF de al menos 2,5 horas en el grupo de opicapona 50 mg respecto a placebo. Los respondedores en tiempos ON y OFF obtuvieron diferencias significativas de las dosis de opicapona frente a placebo. Además, se observó la superioridad de los grupos de 25 mg y de 50 mg de opicapona frente a placebo en las medias de los cambios del tiempo ON (tiempo ON total, tiempo ON con discinesia molesta y tiempo ON sin discinesia molesta).

Los datos de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos analizados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes que utilizaron levodopa de liberación inmediata, retardada o una combinación de ambos, ni entre pacientes que tomaban concomitantemente agonistas dopaminérgicos (n=398) y los que no lo tomaban (n=192). Respecto al análisis de subgrupos en base a los pacientes que tomaban IMAOB o IMAOB y agonistas dopaminérgicos tuvieron menos descenso del tiempo OFF en todos los grupos (placebo y opicapona) en comparación con aquellos que no estaban en tratamiento con otros coadyuvantes, aunque no hubo significación estadística.

Seguridad (11)

Opicapona fue administrada a un total de 1651 sujetos; 859 voluntarios sanos y 792 pacientes con EP, incluyendo 631 pacientes tratados con hasta 50 mg de opicapona diariamente durante 14-15 semanas en la fase doble ciego en estudios fase III. Un total de 121 pacientes que recibieron placebo durante el periodo doble ciego fueron tratados con opicapona en la extensión de un año del estudio 302.

En los estudios 301 y 302 los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentemente observados fueron: discinesia (7,6%-24% en opicapona, 8,2% en entacapona, 4,1%-8,1% en placebo), estreñimiento (0%-9,6% en opicapona, 4,1% en entacapona, 1,5%-2,5% en placebo), insomnio (1,3%-8% en opicapona, 5,7% en entacapona, 0,8%-2,2% en placebo), boca seca (1,6%-10,4% en opicapona, 1,6% en entacapona, 0,7%-1,7% en placebo), incremento de creatina fosfoquinasa (CPK) (0,9%-8% en opicapona, 0,8% en entacapona, 0%-3,7% en placebo), y mareos (1,6%-5% en opicapona, 4,1% en entacapona, 0,8%-1,5% en placebo).

La incidencia de los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento fue de un 3,5% en opicapona, 6,6% en entacapona y 4,3% en placebo.

En la población integrada (pacientes incluidos en los ensayos de fase III) la discinesia fue el evento adverso más frecuentemente notificado. En el estudio 301, se observó un 13,1%, 7,6 %, 14,8% y 4,1% de discinesia en los grupos de 5 mg, 25 mg y 50 mg de opicapona y en el grupo placebo respectivamente. En el estudio 302 la incidencia de discinesia fue de 23,2%, 23,3% y de un 8,1% en los grupos de 25 mg de opicapona, 50 mg de opicapona y placebo.

Se observaron cambios en la incidencia de discinesia, previa y posteriormente a la visita 4 en todos los grupos; en el estudio 301 opicapona (de 6,7-12,3% a 1,6-4,3%), entacapona (de 5,7% a 3,4%) y placebo (de 3,3% a 0,8%), y en el estudio 302 opicapona (de 13,9% a 6,9%) y placebo (de 5,1% a 1,6%). En la población integrada, la discinesia fue causante de abandono del tratamiento en un 0,8%-3% en el grupo tratado con opicapona y en un 0,4% en el grupo placebo.

Las razones más comunes de interrupción de tratamiento fueron los efectos adversos (6,6% en placebo, 6,6% en entacapona, 5,7% en opicapona 5 mg, 6,7% en opicapona 25 mg, y 4,3% en opicapona 50 mg) y retirada del consentimiento (3,3% en placebo, 4,9% en entacapona, 2,5% en opicapona 5 mg, 3,4% en opicapona 25 mg, y 3,4% en opicapona 50 mg). Aproximadamente la mitad de las discontinuaciones de tratamiento se produjeron en el primer mes de tratamiento.

Se notificaron durante la realización de los ensayos clínicos un aborto espontáneo (en estudios de fase I), posiblemente relacionado con el tratamiento, y 15 fallecimientos en fase III sin relación aparente con el tratamiento.

La incidencia de mareos fue en opicapona, entacapona y placebo de 1,6-3,4%, 3,3% y 0,8 % respectivamente.

En la población integrada se observaron trastornos psiquiátricos en un 5,5%, siendo las alucinaciones las más frecuentes. En fase doble ciego del estudio 301 se observaron alucinaciones debidas al tratamiento (alucinación auditiva, visual, mixta e ilusión) en opicapona (6,4-2,5%), entacapona (0,8%) y placebo (1,7%) y en el estudio 302 se observó en opicapona (3,3-3,2%) y placebo (0,7%). Se observaron valores anormales de CPK (≥ 3 x ULN) en individuos tratados con opicapona (1,6% en opicapona 25 mg, 5,3% en opicapona 50 mg), entacapona (1,6%) y en placebo (1,9%). Durante la fase abierta, estos valores anormales de CPK fueron observados en cada visita en un 0,8-1,7% de los pacientes. Presentaron un incremento al inicio del tratamiento (semanas 1 a 3), y posteriormente se observó una disminución progresiva de los niveles de CPK. Además, se observó una mayor incidencia de cardiopatía isquémica en el grupo tratado con opicapona 25 mg (2,9%) y 50 mg (5,3%) comparado con placebo (2,3%).

En el estudio 301 se observaron trastornos en el control de los impulsos en los tres grupos, siendo de 8,2% en entacapona, 6,2% de opicapona y un 4,1% en placebo. En el estudio 302, los efectos adversos del control de los impulsos asociados al tratamiento (incluyendo ludopatía, compra compulsiva, hipersexualidad y conducta compulsiva) fueron observados en 1,4% de los sujetos.

En la población integrada la frecuencia de los efectos adversos de cardiopatía isquémica relacionados con el tratamiento fue de 4,1% en tratados con opicapona, 0,8% en entacapona y 2,3% en el grupo placebo.

En un análisis *posthoc* se evaluó la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento en función de la utilización de manera concomitante de agonistas dopaminérgicos o IMAO. Se observó que la incidencia de efectos adversos fue menor en sujetos tratados con agonistas de dopamina en todos los grupos (placebo 56,1%, opicapona 59,7-59,4%) comparado con sujetos no tratados con estos (placebo 60%, opicapona 67,1-74,1%). En cambio se observó una mayor incidencia de efectos adversos en tratados con

inhibidores de la MAO (placebo 71,4%, opicapona 73,3%) comparado con los no tratados con inhibidores de la MAO (placebo 53,3%, opicapona 60,6%).

DISCUSIÓN

Opicapona está destinada al tratamiento de la enfermedad de Parkinson como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ILAAD en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no pueden ser estabilizados con esas combinaciones.

Opicapona ha demostrado eficacia en la variable primaria (reducción en el tiempo OFF), observándose para opicapona 50 mg un cambio en el tiempo OFF de -103,6 min en el estudio 301 y -107 min en el estudio 302, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. En el estudio 301 también se demostró la no inferioridad frente a entacapona. Además, la proporción de pacientes que respondieron en tiempo OFF en el análisis de la población total fue estadísticamente superior a placebo en la dosis de 50 mg de opicapona. Estos resultados se confirmaron en el análisis de los estudios integrados en la variable primaria y en las siguientes variable secundarias: el incremento del tiempo ON (se incrementó el tiempo ON sin discinesia), reducción del porcentaje en tiempo OFF y la proporción de respondedores en tiempo ON y OFF. Además, el efecto del tiempo OFF se mantuvo al final de la fase de tratamiento doble ciego durante los períodos abiertos de los ensayos. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las dosis en el porcentaje de respondedores OFF, en la escala total UPDRS, ni en la escala de PDSS, ni en la escala de sintomatología no motora de la enfermedad de Parkinson, generalmente utilizadas para demostrar la relevancia clínica de los resultados.

Actualmente, las opciones terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras son levodopa/ILAAD (carbidopa, benserazida) en combinación con agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol y rotigotina transdémica), IMAO-B (selegilina, rasagilina) o inhibidores de la COMT (entacapona, tolcapona). Opicapona ha sido comparada con entacapona. En uno de los ensayos en el cual, la dosis de opicapona 50 mg mostró ser no inferior a entacapona (-24,8; IC (-61,4 a 11,8) en la reducción del tiempo OFF (variable principal) ni en otras variables secundarias.

La evaluación de la reducción del tiempo OFF, manifestado generalmente por temblor, rigidez o enlentecimiento del paciente es considerada como informativa de la eficacia de tratamientos como inhibidores de la COMT, agonistas dopaminérgicos, IMAO-B y amantadina. Opicapona está en línea con las reducciones descritas para entacapona y los IMAOB en poblaciones similares en cuanto al diagnóstico de la enfermedad, escala UPDRS y Hoehn and Yahr. Safinamida en combinación con levodopa disminuyó significativamente el tiempo OFF en los dos estudios principales (en 0,6 y 1 hora en el estudio 016 y en SETTLE respectivamente)(1). Selegilina demostró mejorar el tiempo OFF en 1,5 hora (2,2 horas/día selegilina vs 0,6 horas/día placebo) (12). Rasagilina redujo el tiempo OFF en 0,78 horas (1,85 horas rasagilina vs 0,94 horas el placebo) en el estudio PRESTO (13). En el estudio LARGO tanto rasagilina como entacapona redujeron el tiempo OFF en 0,78 horas y 0,8 horas respectivamente respecto a placebo (1,18 horas rasagilina, 1,20 horas entacapona y 0,4 horas placebo) (14).

Además, en la bibliografía se describe una alta variabilidad de resultados en el efecto clínico de otros tratamientos en la enfermedad de Parkinson, cuantificando unas mejoras entre 0,51 horas o 1 hora en el período ON para pramipexol y rasagilina respectivamente (15), que parece estar en línea con los datos obtenidos para opicapona.

Cabe destacar que en las fases avanzadas de la enfermedad, la relevancia clínica suele medirse por la parte IV de UPDRS, relacionada con las complicaciones producidas por el tratamiento (16). En esta última subsección, los cambios observados en esta variable para opicapona fueron similares en todos los grupos de tratamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de opicapona, placebo o entacapona. En la fase de extensión del estudio 302 la puntuación media de la Parte IV de la escala UPDRS mejoró ligeramente hasta la semana 8. Después se deterioró ligeramente.

En el estudio 301 opicapona de 50 mg redujo la dosis necesaria de levodopa en aproximadamente 33 mg y entacapona en 25 mg. Esto parece estar en línea con los resultados obtenidos para rasagilina en un ensayo publicado en el que se redujo la dosis en 24 mg (17).

En cuanto a la seguridad, opicapona se toleró bien y las reacciones adversas están en línea con las descritas para entacapona. A pesar de notificarse con más frecuencia en opicapona, se clasificaron como graves en mayor proporción en entacapona. El mayor problema de seguridad para opicapona fueron las discinesias aunque no fueron dosis dependientes y además disminuyeron con el tiempo (después de la visita 4) en todos los grupos de tratamiento. También los aumentos iniciales de los niveles de CPK parecen disminuir en las semanas posteriores, variables que parecen estar relacionadas entre sí. La experiencia en pacientes mayores de 85 años es limitada, y se debe tener precaución en la utilización de este medicamento en dicha población.

Cabe destacar que dada la medicación concomitante de los pacientes del ensayo, los efectos adversos pueden ser atribuidos a opicapona, a otros principios activos, o a ambos. El perfil de seguridad para diferentes combinaciones puede ser distinto y se debe evaluar individualmente por paciente.

No obstante entacapona parece relacionarse con un mayor trastorno del control de los impulsos, opicapona presentó mayor proporción de depresión/autolesión aunque no se observaron suicidios a término.

Aunque no hay evidencia de que tanto la eficacia o seguridad de opicapona se verían afectadas por el uso de preparados de levodopa de liberación controlada, la experiencia con estas preparaciones es limitada. Además, parece que la utilización de IMAOB y agonistas dopaminérgicos de manera concomitante no influye de manera significativa en la eficacia de opicapona. Dado el pequeño tamaño muestral, estas diferencias deben interpretarse con precaución.

En cuanto a la posología, destacar que la opicapona se administra una vez al día una hora antes o después de la administración de los preparados de levodopa y entacapona se administra varias veces (hasta 10 veces al día) junto con levodopa. Sin embargo, esto no simplifica en gran medida el régimen farmacoterapéutico ya que hay que tener en cuenta que estos pacientes están en tratamiento con levodopa/inhibidor LAAD que exige varias administraciones al día. Además, la disponibilidad de la combinación de levodopa/carbidopa/entacapona facilita la toma en un solo comprimido de los tres principios activos. Entacapona está contraindicada en insuficiencia hepática, mientras que opicapona puede administrarse con ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. Tolcapona se administra tres veces al día pero tiene mayor riesgo de toxicidad hepática, y por ello su uso está limitado a las fluctuaciones de los pacientes que han fracasado a otros tratamientos o que son intolerantes a entacapona y está clasificado como de diagnóstico hospitalario (18).

CONCLUSIÓN

Opicapona ha demostrado, en dos ensayos, eficacia en la reducción en el tiempo OFF, en la dosis de 50 mg. El cambio absoluto fue de -55,3 min y de -52,4 min, del mismo orden que las reducciones descritas para entacapona (48 min) y los IMAOB (65 min selegilina, 47 min rasagilina, 65 min safinamida) para poblaciones similares en cuanto al diagnóstico de la enfermedad, escala UPDRS y Hoehn and Yahr. En esta misma variable ha demostrado superioridad frente a placebo y no inferioridad frente a entacapona, que es un comparador adecuado.

Ninguna de las dosis demostró diferencias estadísticamente significativas respecto a entacapona en la variable secundaria respondedores OFF, ni en la escala total UPDRS, ni en la escala de PDSS, ni en la escala de sintomatología no motora de la enfermedad de Parkinson, generalmente utilizadas para demostrar la relevancia clínica de los resultados.

Opicapona se toleró bien y las reacciones adversas son similares a las descritas para entacapona. El mayor problema de seguridad fueron las discinesias, no fueron dosis dependientes y disminuyeron con el tiempo. Opicapona presentó mayor proporción (doble que placebo) de trastornos en el control de los impulsos y de depresión/autolesión, aunque no se observaron suicidios a término. Las alucinaciones con opicapona (3% a 6%) fueron superiores a entacapona.

La experiencia en pacientes mayores de 85 años es limitada, y se debe tener precaución en la utilización de este medicamento en dicha población.

La opicapona se administra una vez al día. Esto no simplifica el tratamiento ya que se añade a la levodopa/inhibidor LAAD que necesita varias administraciones al día. Además, la disponibilidad de la combinación de levodopa/carbidopa/entacapona permite la toma en un solo comprimido de los tres principios activos. Por ello, no se espera que opicapona afecte de manera relevante al cumplimiento terapéutico.

Opicapona es una alternativa terapéutica a entacapona en pacientes con Parkinson y fluctuaciones motoras, en combinación con levodopa e ILADD. No se ha podido establecer que el control motor global de estos pacientes ni la calidad de vida sea mejor que con entacapona, no existiendo comparaciones directas con los diferentes IMAOB (rasagilina, safinamida) ni con agonistas dopaminérgicos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre opicapona y sus alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. CHMP. Xadago. CHMP assessment report. 18 December 2014; Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002396/human_med_001847.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Rasagiline: effectiveness and protection in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2010 Nov 1;51(9):535-541.
3. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013 Jan; 20(1):5-15.
4. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease 2012; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf.

5. Guía oficial de práctica clínica de la enfermedad de Parkinson. Sociedad Española de Neurología. 2009; Available at: http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_Parkinson.pdf.
6. Ficha técnica de Madopar 200 mg/50 mg comprimidos. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
7. Manejo terapéutico de las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. E.H. Martínez-Lapiscina, L. Pulido-Fontes, M.E. Erro. *REV NEUROL* 2012;54 (Supl. 5):S25-S32. Available at: <http://www.neurologia.com/sec/resumen.php?id=2012528#>.
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg35/evidence/cg35-parkinsons-disease-full-guideline2>.
9. Ficha técnica de Ongentys 25 mg cápsulas duras. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002790/WC500209536.pdf.
10. 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* 2015 Dec 22.
11. Informe público de evaluación (EPAR). Ongentys. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002790/WC500209538.pdf.
12. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Bertoni JM, Zydis Selegiline Study Group. Zydis selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004 Apr;19(4):426-432.
13. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005 Feb;62(2):241-248.
14. Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Drugs* 2012 Mar 26;72(5):643-669.
15. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. 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. *Neurology* 2006 Apr 11;66(7):983-995.
16. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis* 2014; 2014:467131.
17. Elmer LW. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Nov;19(11):930-936.
18. Ficha técnica de Comtan 200 mg comprimidos recubiertos con película. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comité de Medicamentos de Sacyl.

Comunidad Autónoma de Andalucía.

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria y la Federación Española de Parkinson han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Corrección de errores:

Con fecha de 19 de marzo de 2018 se han corregido los siguientes errores:

En la página 2, en la segunda columna donde decía:

La diferencia en la media de cambio en tiempo OFF de opicapona 50 mg frente a entacapona fue -24,8 minutos (análisis por protocolo) y se demostró la no inferioridad de opicapona 50 mg frente a entacapona (intervalo de confianza 95%: -61,38, -11,4) tanto en el análisis utilizando la población por intención de tratar como en el análisis por protocolo.

Ha pasado a decir:

La diferencia en la media de cambio en tiempo OFF de opicapona 50 mg frente a entacapona fue -24,8 minutos (análisis IT) y se demostró la no inferioridad de opicapona 50 mg frente a entacapona (intervalo de confianza 95%: -61,38, -11,8) tanto en el análisis utilizando la población por intención de tratar como en el análisis por protocolo.

En la página 3, en la primera columna donde decía:

De los 427 sujetos, terminaron la fase de doble ciego 376 pacientes. Los resultados de la variable primaria se muestran en la tabla 1. Opicapona 50 mg demostró superioridad frente a placebo, no así la dosis de 25 mg.

Ha pasado a decir:

De los 427 sujetos, terminaron la fase de doble ciego 376 pacientes. Los resultados de la variable primaria según se muestran en la tabla 1. Opicapona 50 mg demostró superioridad frente a placebo, no así la dosis de 25 mg.

Y en la segunda columna en la tabla 2 donde decía:

Tipo de respuesta	Placebo (N=120)	Entacapona (N=120)	OPC 5 (N=120)	OPC 25 (N=120)	OPC 50 (N=120)
Estudio 301					
Reducción tiempo OFF					
Respondedores (%)	47,5%	58,3%	59,7%	60,33%	69,6%
valor p*(diferencia con placebo)		0,0938	0,0650	0,0464	0,011
valor p*(diferencia con entacapona)			0,8206	0,7386	0,0626
Incremento tiempo ON					
Respondedores (%)	45,8%	57,5%	54,6%	56,9%	65,2%
valor p*(diferencia con placebo)		0,5320	0,7654	0,5339	0,4686
valor p*(diferencia con entacapona)			0,6587	0,9293	0,1479
Tipo de respuesta	Placebo (N=135)	OPC 25 mg (N=125)	OPC 50 mg (N=147)		
Estudio 302					
Reducción tiempo OFF					
Respondedores (%)	50,4%	62,4%	66%		
valor p		0,0405	0,0088		
Incremento tiempo ON					
Respondedores (%)	45,2%	63,2%	61,9%		
valor p		0,0040	0,0061		

Ha pasado a decir:

Tipo de respuesta	Placebo (N=120)	Entacapona (N=120)	OPC 5 (N=120)	OPC 25 (N=120)	OPC 50 (N=120)
Estudio 301					
Reducción tiempo OFF					
Respondedores (%)	47,5%	58,3%	59,7%	60,33%	69,6%
valor p*(diferencia con placebo)		0,0938	0,0650	0,0464	0,0011
valor p*(diferencia con entacapona)			0,8206	0,7386	0,0626
Incremento tiempo ON					
Respondedores (%)	45,8%	57,5%	54,6%	56,9%	65,2%
valor p*(diferencia con placebo)		0,0672	0,1690	0,0947	0,0028
valor p*(diferencia con entacapona)			0,6587	0,9293	0,1479
Tipo de respuesta	Placebo (N=135)	OPC 25 mg (N=125)	OPC 50 mg (N=147)		
Estudio 302					
Reducción tiempo OFF					
Respondedores (%)	50,4%	62,4%	66%		
valor p		0,0405	0,0088		
Incremento tiempo ON					
Respondedores (%)	45,2%	63,2%	61,9%		
valor p		0,0040	0,0061		

En la página 4, al final de la segunda columna donde decía:

En la población integrada la frecuencia de los efectos adversos de depresión y suicidio/autolesión relacionados con el tratamiento fue de 4,1% en tratados con opicapona, 0,8% en entacapona y 2,3% en el grupo placebo.

Ha pasado a decir:

En la población integrada la frecuencia de los efectos adversos de cardiopatía isquémica relacionados con el tratamiento fue de 4,1% en tratados con opicapona, 0,8% en entacapona y 2,3% en el grupo placebo.