

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Opicapona

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5686670	Ongentys	10 cápsulas doseadas a 50 mg	Bial - Portela &	49,10€
5686704		30 cápsulas doseadas a 50 mg	C ^a , S.A.	129,50 €

Escalão de comparticipação: Regime Geral – A (90%);

Data de Comparticipação: 16/07/2018

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Ongentys é indicado como terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (DDCI), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Classificação Farmacoterapêutica: 2.5.2 Dopaminomiméticos

Código ATC: N04BX Other dopaminergic agents

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da opicapona em relação à entacapona uma vez que, numa comparação indireta (meta-análise em rede), a opicapona foi superior à entacapona em relação ao *outcome* “variação absoluta do tempo em ON”. A diferença absoluta foi 30,88 minutos (IC95% 3,33 a 58,53), favorecendo a opicapona. A opicapona mostrou comparabilidade com a entacapona em relação a todos os outros *outcomes* avaliados. Em termos de segurança comparativa, não se observaram diferenças significativas.

O tratamento com opicapona deve ser iniciado após pelo menos 1 ano de melhoria clínica com tratamento com levodopa.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade associados à introdução do medicamento Ongentys no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A opicapona é um inibidor periférico, seletivo e reversível da catecol-O-metiltransferase (COMT) dotado de elevada afinidade molecular (subpicomolar), o que se traduz numa taxa de dissociação lenta do complexo enzima-opicapona e numa longa duração de ação (> 24 horas) in vivo. Na presença de um inibidor da DOPA-descarboxilase (DDCI), a COMT torna-se na principal enzima metabolizadora da levodopa, catalisando a sua transformação em 3-O-metildopa (3-OMD), no cérebro e nos tecidos periféricos. Nos doentes medicados concomitantemente com levodopa e um DDCI periférico, tal como a carbidopa ou a benzerazida, a opicapona provoca o aumento dos níveis de levodopa no plasma, aumentando assim a resposta clínica à levodopa. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprimento o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro. De acordo com o disposto na alínea c) do ponto 1.1 do nº 1 do Anexo da Portaria nº 1471/2004, de 21 de dezembro, para os preparados sólidos para uso oral destinados a tratamentos prolongados de doença com carácter crónico, é necessário, para efeitos de comparticipação, embalagens de teste até 20 unidades e embalagens para tratamento de manutenção até 60 unidades. O medicamento em avaliação, Ongentys®, é indicado como terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações. A dose diária recomendada de opicapona é 50 mg (uma vez por dia ao deitar, pelo menos uma hora antes ou depois das combinações de levodopa). Assim, sendo os antiparkinsónicos considerados para tratamento prolongado, considera-se adequado o pedido de comparticipação das embalagens de 10 e 30 cápsulas da dosagem de 50 mg.
Enquadramento legal	Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação.

Comparador selecionado	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 389 1099 445">Sub-população</th><th data-bbox="1099 389 1444 445">Comparador</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 445 1099 696">1.1. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um agonista dopaminérgico após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento</td><td data-bbox="1099 445 1444 696"> ▪ Agonista dopaminérgico </td></tr> <tr> <td data-bbox="480 696 1099 947">1.2. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor da MAO-B após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento</td><td data-bbox="1099 696 1444 947"> ▪ Inibidores da MAO-B (selegilina, rasagilina ou safinamida) </td></tr> <tr> <td data-bbox="480 947 1099 1198">1.3. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor COMT após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento</td><td data-bbox="1099 947 1444 1198"> ▪ Inibidor da COMT (Entacapona) </td></tr> </tbody> </table>	Sub-população	Comparador	1.1. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um agonista dopaminérgico após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento	▪ Agonista dopaminérgico	1.2. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor da MAO-B após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento	▪ Inibidores da MAO-B (selegilina, rasagilina ou safinamida)	1.3. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor COMT após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento	▪ Inibidor da COMT (Entacapona)
Sub-população	Comparador								
1.1. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um agonista dopaminérgico após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento	▪ Agonista dopaminérgico								
1.2. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor da MAO-B após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento	▪ Inibidores da MAO-B (selegilina, rasagilina ou safinamida)								
1.3. Terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor COMT após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento	▪ Inibidor da COMT (Entacapona)								
Valor terapêutico acrescentado	A evidência submetida pela empresa sobre a eficácia e segurança comparativas da opicapona incluiu um estudo randomizado (BIPARK I), em dupla ocultação, em comparação com entacapona 200 mg, que incluiu 237 doentes adultos, com doença de Parkinson, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receber opicapona 50 mg [n=115], ou entacapona 200 mg [n=122] e avaliou a diferença na variação média do tempo absoluto em Off ao fim de 14-15 semanas. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 30 minutos. Os critérios de avaliação definidos pelo Infarmed previam a avaliação do benefício adicional da opicapona em doentes adultos com doença de Parkinson como terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), apresentando flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um agonista dopaminérgico após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento (sub-população 1), em doentes adultos com doença de Parkinson como terapêutica adjuvante de preparações de								

levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), apresentando flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor da MAO-B após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento (sub-população 2), e em doentes adultos com doença de Parkinson como terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (carbidopa ou benserazida), apresentando flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações, que selecionaram um inibidor COMT após discussão informada sobre os benefícios e riscos do tratamento (sub-população 3).

Os critérios de inclusão e exclusão do estudo BIPARK I excluíram as sub-populações 1 e 2 pelo que não foi possível avaliar como é que a opicapona se compara com o comparador selecionado pelo Infarmed nessas sub-populações.

Em relação ao estudo BIPARK I, as características basais dos doentes estavam em geral equilibradas entre grupos. Em relação ao end point primário, a opicapona 50 mg mostrou não inferioridade em relação à entacapona 200 mg. A diferença entre grupos na variação média do tempo absoluto em Off foi de -26,2 minutos (IC95% - 63,8 a 11,4) ficando demonstrada a não inferioridade. Os limites do intervalo de confiança a 95% não indicam a existência de superioridade.

Em termos de segurança comparativa, não se observaram diferenças significativas. A entacapona 200 mg esteve associado a um maior número de eventos adversos graves que a opicapona 50 mg: eventos adversos graves foram observados em 8/121 doentes (7%) no grupo do entacapona 200 mg, em 4/115 doentes (3%) no grupo de opicapona 50 mg. Contudo, a diferença não teve significado estatístico (odds ratio 0,526; IC95% 0,163 a 1,699; P=0,283). Simultaneamente, a entacapona 200 mg esteve associado a um maior número de interrupções de tratamento por eventos adversos do que a opicapona 50 mg: interromperam o tratamento por eventos adversos 8/121 doentes (7%) no grupo do entacapona 200 mg, e 5/115 doentes (4%) no grupo de opicapona 50 mg. Contudo, a diferença não teve significado estatístico (odds ratio 0,630; IC95% 0,212 a 1,872; P=0,406).

Por outcome, e em termos de eficácia comparativa, a opicapona 50 mg pareceu ser comparável à entacapona 200 mg, no que diz respeito ao tempo em On sem discinesia problemática e ao tempo em Off, foi estatisticamente superior em relação à Impressão Clínica Global (*Clinical Global Impression-Change*, CGI-C), e não foi possível comparar no que diz respeito ao UPDRS (Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson) e à qualidade de vida.

A empresa submeteu ainda uma comparação indireta (meta-análise em rede), em que a opicapona 50 mg demonstrou ser superior à entacapona 200 mg em relação ao outcome “variação absoluta do tempo em ON”. No cenário A (incluindo todos os estudos), a diferença absoluta foi 30,88 minutos (ICr95% 3,33 a 58,53), favorecendo a opicapona. A opicapona 50 mg foi comparável à entacapona 200 mg em relação aos outcomes “variação absoluta do tempo em OFF” (diferença absoluta -25,37 minutos; ICr95% -52,14 a 1,39), “proporção de doentes com diminuição ≥ 1 hora na duração absoluta do tempo OFF” (odds ratio 1,37; ICr95% 0,92 a 2,04), e “proporção de doentes com aumento ≥ 1 hora na duração absoluta do tempo ON” (odds ratio 1,26; ICr95% 0,78 a 2,02).

Finalmente, como consequência dos critérios de inclusão do estudo BIPARK I, apenas é possível recomendar a utilização da opicapona 50 mg após pelo menos 1 ano de melhoria clínica com tratamento com levodopa.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Comparador: entacapona Posologia: 1 comprimido revestido por película por dia.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a comparticipação do medicamento.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação do medicamento é objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto do artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do medicamento Ongentys
2. Ferreira JJ et al. Opicapone as an adjuvant to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15; 154-165
3. Opicapone no tratamento da doença de Parkinson. Revisão sistemática e meta-análise em rede. EXIGO. 2017
4. Fenelon, G., et al., Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003. 110(3): 239-51
5. Lees, A.J., et al., Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2017. 74(2): 197-206
6. Rascol, O., et al., Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005. 365(9463): 947-954
7. Rascol, O., et al., Perampanel in Parkinson disease fluctuations: a double-blind randomized trial with placebo and entacapone. *Clin Neuropharmacol*, 2012. 35(1): 15-20
8. Reichmann, H., et al., Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand*, 2005. 111(1): 21-28