



(20994) ONGENTYS, Bial SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2022

1 Zulassung Swissmedic

ONGENTYS wurde von Swissmedic per 26. April 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Ongentys wird angewendet als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Opicapone ist ein peripherer, selektiver und reversibler Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer mit hoher Bindungsaffinität, welche zu einer geringen Komplex-Dissoziationsratenkonstanten und langen Wirkdauer (> 24 Stunden) *in vivo* führt. In Gegenwart eines DOPA-Decarboxylase-Hemmers (DDCI) wird die COMT für Levodopa zum wichtigsten metabolisierenden Enzym, das dessen Umwandlung in 3-O-Methyldopa (3-OMD) im Gehirn und in der Peripherie katalysiert. Bei Patienten, die Levodopa und einen peripheren DDCI wie Carbidopa oder Benserazid einnehmen, erhöht Opicapone die Levodopa-Plasmaspiegel und verbessert dadurch das klinische Ansprechen auf Levodopa.

Für die medikamentöse Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung. Hierzu gehören:

- Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer),
- Dopaminagonisten (Non-Ergot: Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil; Ergot: Lisurid, Bromocriptin, Pergolid, Cabergolin, DHEC)
- MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin),
- COMT-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapone),
- NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin),
- Anticholinergika.

Studie 1 – BIPARK I

Ferreira JJ 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. The Lancet Neurology 15.2 (2016): 154-165.

Die Studie 1a ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in die Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und End-of-Dose-Fluktuationen eingeschlossen wurden.

In einer initialen Doppelblindphase wurden Patienten im Alter von 30 bis 83 Jahren in 106 spezialisierten Zentren in 19 europäischen Ländern und in Russland registriert und per Zufallsauswahl (1:1:1:1) einer oralen Behandlung mit Opicapone (5 mg, 25 mg oder 50 mg einmal täglich), Placebo oder Entacapon (200 mg mit jeder Levodopa-Einnahme), jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/ DDCI-Präparaten, für

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



14-15 Wochen unterzogen. In einer anschliessenden, optionalen offenen Extensionsphase (Studie 1b) konnten Patienten der Doppelblindphase über 1 Jahr hinweg mit Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Präparaten behandelt werden. Einen Kontrollarm gab es während der Extensionsphase nicht.

679 Patienten wurden gescreent, 600 wurden nach dem Zufallsprinzip zugewiesen, 590 Patienten wurden in das vollständige Analyse-Set eingeschlossen (120 in der Placebo-Gruppe, 120 in der Entacapon-Gruppe, 119 in der Opicapon 5 mg-Gruppe, 116 in der Opicapon 25 mg-Gruppe und 115 in der Opicapon 50 mg-Gruppe) und 537 in der Per-Protokoll-Gruppe (112 in der Placebo-Gruppe, 104 in der Entacapon-Gruppe, 110 in der Opicapon 5 mg-Gruppe, 105 in der Opicapon 25 mg-Gruppe und 106 in der Opicapon 50 mg-Gruppe).

Die primäre Analyse folgte einem hierarchischen Analyseverfahren: In einem ersten Schritt wurde im vollständigen Analyse-Set die Überlegenheit von Opicapon versus Placebo getestet; falls diese Auswertung positiv ausfiel wurde im Per-Protokoll-Set die Nicht-Unterlegenheit von Opicapon versus Entacapon getestet (mit einer Schwelle von 30 Minuten).

Die Einschlusskriterien waren wie folgt:

- Klinische Diagnose der Parkinson-Krankheit für mindestens 3 Jahre
- Hoehn und Yahr Stufe I-III (während des ON-Zustandes; modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr)
- Mindestens 1 Jahr der klinischen Verbesserung unter einer Levodopa-Behandlung
- Die Patienten mussten mindestens 4 Wochen vor dem Screening auf eine stabile optimierte Therapie mit drei bis acht Tagesdosen Levodopa und anderen Parkinson-Arzneimitteln eingestellt sein. Zusätzlich mussten die Patienten Anzeichen von motorischen End-of-Dose Schwankungen mindestens 4 Wochen vor dem Screening aufweisen, mit einer mittleren Wachzeit im OFF-Zustand von mindestens 1.5 h (Morgenakinesie nicht inbegriffen).

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Vorherige Verwendung von Entacapon
- Ein Dyskinesie-Behinderungs-Score von mehr als 3 bei Punkt 33 (Behinderung) der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)
- Schwere und/oder unvorhersehbare Zeiträume im OFF-Zustand
- Vorherige Operation oder tiefe Hirnstimulation für Parkinson
- Auftreten eines neuroleptischen malignen Syndroms oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse in der Vergangenheit
- Klinisch signifikante und un stabile kardiovaskuläre oder psychiatrische Erkrankung (wie Major Depression, Demenz u.a.)

Beim Screening war das Durchschnittsalter in allen Behandlungsgruppen vergleichbar und lag zwischen 63.5 und 64.4 Jahren. Rund 60% der Patienten waren männlich, alle Teilnehmer waren Kaukasier. Die durchschnittliche Dauer seit der Parkinson-Diagnose lag zwischen 7.0 und 7.7 Jahren. Die durchschnittliche Dauer der Behandlung mit Levodopa betrug 5.3 bis 5.9 Jahre und das Auftreten der motorischen End-of-Dose Schwankungen betrug 2.2 bis 2.3 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Messung des Unterschiedes der absoluten Zeit im OFF-Zustand vom Studienbeginn (Baseline) bis zum Ende der Studienbehandlung (Beurteilung anhand täglicher Tagebucheintragungen durch Patienten). Da von Swissmedic nur die Dosis von 50 mg Opicapon zugelassen ist, wird im Folgenden nur auf die Daten dieser Dosisstärke eingegangen.

Die mittlere Verringerung in der absoluten OFF-Zeit von der Baseline bis zum Endpunkt betrug in der Placebo-Gruppe -56.0 Minuten (SE 13.4; 95% KI: -82.3 bis -29.7), in der Entacapon-Gruppe -96.3 Minuten (SE 13.4; 95% KI: -122.6 bis -70.0) und in der Opicapon 50 mg-Gruppe -116.8 Minuten (SE 14.0; -144.2 bis -89.4).

Die Behandlung mit Opicapone 50 mg war dem Placebo überlegen (Differenz der Veränderung des Mittelwerts vom Studienbeginn -60.8 Minuten; 95% KI: -97.2 bis -24.4; p=0.0015) und versus Entacapone nicht unterlegen (Differenz der Veränderung des Mittelwerts vom Studienbeginn -26.2 Minuten; 95% KI: -63.8 bis 11.4; p=0.0051).

Hauptsekundäre Endpunkte waren der Anteil der OFF-Zeit-Responder (d.h. der Probanden, bei denen die Reduktion der OFF-Zeit von der Ausgangslage [Baseline] bis zum Endpunkt mindestens 1 Stunde betrug) sowie der Anteil der Patienten, bei denen die Erhöhung der ON-Zeit von der Ausgangslage [Baseline] bis zum Endpunkt mindestens 1 Stunde betrug. Für beide Endpunkte war Opicapone 50 mg dem Placebo signifikant überlegen (OFF-Zeit-Responder: 80 von 115 Patienten unter Opicapone und 57 von 120 Patienten unter Placebo: OR: 2.5; 95% KI: 1.5 – 4.3; p=0.001. ON-Zeit: 75 von 115 Patienten unter Opicapone und 55 von 120 Patienten unter Placebo: OR: 2.2; 95% KI: 1.3 – 3.8; p=0.003). Für Entacapone wurde kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo festgestellt.

Alle Interventionsgruppen zeigten numerische Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert für die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Parkinson-Schlaf-Skala (PDSS), Nicht-motorische Symptome Skala (NMSS) und Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39); die Unterschiede zwischen Placebo und den aktiven Vergleichsarmen waren aber nicht signifikant. Dies wird durch die Studienautoren u.a. dadurch erklärt, dass grundsätzlich Lebensqualitätsverbesserungen in Studien mit fortgeschrittenen Erkrankungen schwierig nachzuweisen seien.

Eine höhere Rate der mit Opicapone 50 mg behandelten Patienten zeigten gegenüber dem Ausgangswert Verbesserungen im Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) und im Patient's Global Impression of Change (PGI-C) versus Placebo. Für Entacapone wurden versus Placebo keine Unterschiede festgestellt.

Studie 2 – BIPARK I

Ferreira JJ et al. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology* 90.21 (2018): e1849-e1857.

Eine Aufrechterhaltung der in der doppelblinden Studienphase (Studie 1a) erreichten Wirkung von Opicapone konnte in der offenen (open-label, OL) einjährigen Verlängerungsstudie (Studie 1b) an 495 Patienten beobachtet werden, welche die Behandlung der Doppelblindstudie (Studie 1a) fortsetzten.

In der offenen Studie wurde die Behandlung bei allen Patienten in der ersten Woche (7 Tage) mit einer Dosis von 25 mg Opicapone eingeleitet, unabhängig von ihrer Vorbehandlung in der Doppelblindphase. Wenn sich motorische „End-of-dose“-Fluktuationen nicht ausreichend beherrschen liessen und die Verträglichkeit es erlaubte, konnte die Opicapone-Dosis auf 50 mg erhöht werden. Bei einem Auftreten nicht vertretbarer unerwünschter dopaminergere Ereignisse war eine Anpassung der Levodopa-Dosis vorgesehen. Für den Fall, dass dies nicht ausreichte, um die unerwünschten Ereignisse zu beherrschen, konnte die Opicapone-Dosis reduziert werden. Bei anderen unerwünschten Ereignissen konnten die Levodopa- und/oder die Opicapone-Dosis angepasst werden.

Ein Jahr Behandlung mit Opicapone reduzierte die OFF-Zeit um eine halbe Stunde (33.8 Minuten) gegenüber der Open-Label Basislinie und um > 2 Stunden (126.9 Minuten) im Vergleich zur doppelblinden Basislinie.

Dyskinesie war die am häufigsten gemeldete unerwünschte Wirkung (UAW) (14.5%) und wurde durch Anpassung der dopaminergen Therapie behandelt. Es wurden unter der langfristigen Verabreichung von Opicapone keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet.

Studie 3 – OPTIPARK

Reichmann H et al. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. Translational neurodegeneration 9.1 (2020): 1-9.

Reichmann H et al. Correction to: Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. Translational Neurodegeneration 9.1 (2020).

Es handelt sich um eine prospektive, offene, einarmige Phase-IV-Studie, die in Deutschland (DE) und im Vereinigten Königreich (GB) unter klinischen Praxisbedingungen durchgeführt wurde. Patienten mit Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen wurden 3 (DE) bzw. 6 (GB) Monate lang mit Opicapone 50 mg zusätzlich zu ihrer derzeitigen Levodopa-Behandlung und anderen Antiparkinsonmitteln behandelt.

506 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine 50 mg Kapsel einmal täglich vor dem Schlafengehen, mindestens 1 Stunde vor oder nach der letzten Tagesdosis Levodopa/DDCI.

Männer und Frauen (≥ 30 Jahre) mit idiopathischem Morbus Parkinson waren teilnahmeberechtigt, wenn sie über Symptome motorischer Fluktuationen berichteten, die durch mindestens ein Symptom auf dem 9-Symptom-Wearing-off-Fragebogen (WOQ-9) identifiziert wurden. Ausserdem mussten sie sich im Hoehn- und Yahr-Stadium I-IV (während der ON-Phase) befinden und mit 3 bis 7 Tagesdosen Levodopa/DDCI behandelt werden.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren atypischer Parkinsonismus, schwere unvorhersehbare OFF-Phasen (nach Einschätzung des Prüfers) und schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Patienten, die zuvor oder derzeit mit Tolcapone und/oder Opicapone behandelt wurden, waren ebenfalls von der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patienten, die mit MAO-A- und MAO-B-Hemmern behandelt wurden, die nicht für die Behandlung von Parkinson bestimmt sind [d. h. Selegilin (≤ 10 mg/d in oraler Formulierung oder ≤ 1.25 mg/d in bukkaler Formulierung), Rasagilin (≤ 1 mg/d) oder Safinamid (≤ 100 mg/d)]. Patienten, die vor Studienbeginn mit Levodopa/DDCI/Entacapon behandelt wurden, sollten Entacapon bei der Erstuntersuchung absetzen und auf eine Levodopa/DDCI-Formulierung umsteigen. Ebenso sollte separates Entacapon spätestens bei der Erstuntersuchung abgesetzt werden.

Der primäre Endpunkt war der Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) nach 3 Monaten.

Nach dreimonatiger Behandlung mit Opicapone 50 mg zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten (71.3%) eine klinische Verbesserung nach Einschätzung der Prüfer (CGI-C), wobei 43% als stark oder sehr stark verbessert bezeichnet wurden.

Sekundäre Endpunkte umfassten den Clinician's Global Impression of Change (PGI-C), die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), den Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) und die Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) sowie die Veränderung der täglichen Levodopa-Gesamtdosis und der Dosierungshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert.

Die von den Patienten selbst eingeschätzte Verbesserung (PGI-C) stimmte mit den primären Ergebnissen überein, wobei die Mehrheit der Patienten (76.9%) nach dreimonatiger Behandlung mit Opicapone 50 mg eine Verbesserung angab. In der Untergruppe der britischen Patienten, die ebenfalls nach 6 Monaten untersucht wurde (n=94), gaben 79.8% eine Verbesserung, 12.8% keine Veränderung und 7.5% eine Verschlechterung an.

Die Bewertung der UPDRS-Scores nach dreimonatiger Opicapone-Behandlung zeigte eine Stabilität der Geisteshaltung, des Verhaltens und der Stimmung (Part-I-Scores) sowie statistisch signifikante Verbesserungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL, Part II) während der OFF-Phase, den motorischen Scores (Part III) während der ON-Phase und den Gesamt-Scores (Parts II + III) während der ON-Phase. Nach dreimonatiger Behandlung gab es eine durchschnittliche Verringerung der UPDRS-IV-Scores (Komplikationen der Therapie in der letzten Woche) um 0.8 ± 1.9 Punkte.

Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten (bewertet mit dem PDQ-8) und der nicht-motorischen Symptome (bewertet mit der NMSS) wurden ebenfalls nach 3 Monaten Behandlung mit Opicapon beobachtet. Die mittleren \pm SD-Verbesserungen von -3.4 ± 12.8 Punkten beim PDQ-8 und -6.8 ± 19.7 Punkten bei der NMSS waren statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert (beide $p < 0.0001$).

Nach dreimonatiger Behandlung mit Opicapon blieben die meisten Patienten bei der gleichen täglichen Levodopa-Gesamtdosis (bei 85% blieb die Dosis unverändert, bei 8.6% wurde sie erhöht und bei 5.7% gesenkt) und der gleichen Levodopa-Dosierungshäufigkeit (bei 77.1% blieb sie unverändert, bei 8.4% wurde sie erhöht und bei 12.5% gesenkt), so dass sich insgesamt eine mittlere Änderung von etwa -10 mg/d ergab. Auch bei den Patienten, die über dopaminerge unerwünschte Ereignisse berichteten (vollständiger Analysesatz), blieben die meisten Patienten (62.7%) bei der gleichen täglichen Levodopa-Gesamtdosis, bei 14.5% wurde die Dosis erhöht und bei 22.7% wurde die Dosis verringert, was zu einer mittleren Gesamtänderung von -26.6 mg/d führte.

Sicherheit / Verträglichkeit

Dyskinesie war die häufigste behandlungsbedingte UAW mit der höchsten Inzidenz in der Opicapon-Behandlungsgruppe (Opicapon 50 mg: 16%, Entacapon: 8% und Placebo: 4%). Weitere häufige UAW waren u.a. Verstopfung (Opicapon 50 mg: 6%, Entacapon: 4% und Placebo: 2%), Schlaflosigkeit (Opicapon 50 mg: 6%, Entacapon: 6% und Placebo: 1%) und Schwindel (Opicapon 50 mg: 3%, Entacapon: 4% und Placebo: 1%). Die Inzidenz schwerwiegender behandlungsbedingter UAW war in allen Behandlungsgruppen relativ tief (Opicapon 50 mg: 3%, Entacapon: 7% und Placebo: 5%). Laut EMA ist die Sicherheit und Verträglichkeit von Opicapon im Allgemeinen gut und die meisten unerwünschten Ereignisse sind vergleichbar zu anderen COMT-Hemmern.

Medizinische Leitlinien

Parkinson's disease in adults; NICE guideline: Published: 19 July 2017.

Offer levodopa to people in the early stages of Parkinson's disease whose motor symptoms impact on their quality of life. [2017]

Consider a choice of dopamine agonists, levodopa or mono amine oxidase B (MAO-B) inhibitors for people in the early stages of Parkinson's disease whose motor symptoms do not impact on their quality of life [2017].

Offer a choice of dopamine agonists, MAO-B inhibitors or catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors as an adjunct to levodopa for people with Parkinson's disease who have developed dyskinesia or motor fluctuations despite optimal levodopa therapy, after discussing:

- *the person's individual clinical circumstances, for example, their Parkinson's disease symptoms, comorbidities and risks from polypharmacy,*
- *the person's individual lifestyle circumstances, preferences, needs and goals,*
- *the potential benefits and harms of the different drug classes (see table below).*

(S3) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom; 2016; AWMF-Register-Nummer: 030-010

Das Grundprinzip der pharmakologischen Wirkung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmung ist die Kombination mit Levodopa, da COMT-Hemmer den Abbau von Levodopa peripher und zentral (nur für Tolcapon bewiesen) von Dopamin verlangsamen. So kann eine Kombination von oral gegebenem Levodopa mit einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDCH) und einem COMT-Hemmer das Ausmaß der Plasmaspiegelschwankungen von Levodopa im Vergleich zur Kombination aus Levodopa und einem DDCH verringern [...]. Dies führt zu einem kontinuierlicheren Levodopa-Transport über die Bluthirnschranke und bei auch zentral wirksamen COMT-Hemmern, wie z.B. Tolcapon, auch zu gleichmäßigeren Dopaminspiegeln, wenn Levodopa und der COMT-Hemmer im ausreichenden zeitlichen Abstand oral eingenommen werden [...]. Klinisch kommt es dadurch zu einer geringeren Häufigkeit und Ausprägung von motorischen Komplikationen, insbesondere von OFF-Phasen. Auf der anderen Seite können Dyskinesien auftreten, wenn die Zeitintervalle zwischen den Einnahmezeitpunkten unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten nicht entsprechend weit auseinanderliegen. [...] Daher konnte zwar eine Verringerung von OFF-Phänomenen verifiziert werden, andererseits aber eine Zunahme von Dyskinesien beobachtet werden.

Entacapon und Tolcapon sind Placebo überlegen, wenn nur berücksichtigt wird, ob COMT-Hemmer das Auftreten von OFF-Phasen reduzieren. Dementsprechend zeigte sich auch, dass sich alle Faktoren bei Parkinson-Patienten besserten, die durch OFF-Phasen eine verringerte Lebensqualität erfahren (Adler 1998, Baas 1997, Baas 1998, Brooks 2003, Fenelon 2003, Ferreira 2008, Ferreira 2010, Kieburtz 2000, Merello 1994, Mizuno 2007b, Nissinen 2009, Olanow 2004, Poewe 2002, Rajput, 1998, Reichmann 2005) (1++). Bezüglich Dyskinesien sind Entacapon und Tolcapon Placebo unterlegen, additive COMT-Hemmer können Dyskinesien verursachen. Dies hängt vom Studiendesign ab, bzw. in welchem zeitlichen Abstand und in welcher Dosis Levodopa appliziert wurde (Hauser 2009, Kieburtz 2000, Stocchi 2010). Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung von Dyskinesien nach additiver Gabe von COMT-Hemmern sind hohe Levodopa-Dosis, junges Alter und damit verbunden oft geringeres Körpergewicht (Warren Olanow 2013). Geringes Körpergewicht prädisponiert zu der mit Auftreten von Dyskinesien eng assoziierten Erhöhung der maximalen Levodopa-Konzentration nach oraler Levodopa-Einnahme (Muller 2010, Muller 2013) (1++).

Empfehlung:

COMT-Hemmer verringern OFF-Phasen bei mit oral appliziertem Levodopa behandelten Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen. Hier sind sie einer Placebogabe überlegen. Additiver Einsatz von COMT-Hemmern zu einer bestehenden oralen Levodopa-Gabe kann aber auch zum Auftreten von Dyskinesien führen. Da die periphere Pharmakokinetik von Levodopa eine bisher unterschätzte, aber erhebliche Rolle bei der Manifestation von motorischen Komplikationen spielt, sollte eine orale Levodopa-Gabe mit und ohne einem COMT-Hemmer immer individuell auf den Patienten zugeschnitten sein und bedarf einer regelmäßigen Anpassung. Individuelle pharmakokinetische Besonderheiten, Lebensumstände und Compliance müssen berücksichtigt werden. Wenn unter einer Monotherapie mit Levodopa die motorischen Fluktuationen nicht ausreichend kontrollierbar sind, soll zusätzlich ein COMT-Hemmer oder ein Dopaminagonist eingesetzt werden. A (1++). Der COMT-Hemmer Tolcapon ist trotz seiner zentralen Wirksamkeit dem nur peripher wirksamen COMT-Hemmer Entacapon auch auf Grund der Sicherheitsauflagen unterlegen und gilt als Mittel der zweiten Wahl.

UpToDate – Medical management of motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease (2021)

Catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors — Adding a COMT inhibitor (entacapone, opicapone, or tolcapone) can prolong and potentiate the levodopa effect and thereby reduce "off" time when used as adjunctive therapy with levodopa. The net result is an increased levodopa effect in fluctuating patients. Entacapone and opicapone are the safer COMT inhibitors and should be tried first; tolcapone, which is generally more potent than entacapone, has been associated with transaminitis and rare cases of fulminant hepatotoxicity. Opicapone, a once-daily drug, was first available in Europe and subsequently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2020.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

(S3) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom; 2016; AWMF-Register-Nummer: 030-010

Dopaminagonisten oder COMT-Hemmer können alternativ zur Behandlung von motorischen Komplikationen eingesetzt werden, sie unterscheiden sich durch ihr individuell unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Es gibt keine ausreichende Evidenz zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit der beiden Substanzklassen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der doppelblinden Phase-III-Studie (Studie 1a) erreichte die Opicapone-50-mg-Gruppe den primären Wirksamkeitsendpunkt mit Überlegenheit im Vergleich zu Placebo und mit Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Entacapon bezüglich des Unterschiedes in absoluter Zeit im OFF-Zustand vom Studienbeginn bis zum Ende der Studienbehandlung (14 bis 15 Wochen). Opicapone 50 mg erzielte eine mittlere Verkürzung im OFF-Zustand von -60,8 Minuten im Vergleich zu Placebo. Laut EMA ist das Resultat für diesen Wirksamkeitsendpunkt als klinisch relevant einzustufen. Opicapone ist der einzige COMT-Inhibitor

mit einer einmal täglichen Verabreichung. Limitierend muss angemerkt werden, dass aufgrund der Ausschlusskriterien der Studie 1a eine breite Population nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte. Opicapone 50 mg war bei den in der klinischen Praxis behandelten Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen wirksam und im Allgemeinen gut verträglich.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von Opicapone beträgt 50 mg. ONGENTYS ist einmal täglich beim Zubettgehen, mindestens eine Stunde vor oder nach Levodopa-Kombinationspräparaten einzunehmen.

Die angebotenen Packungsgrössen reichen für eine Therapie von 30 bzw. 90 Tagen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

Clinical efficacy has been evaluated in two appropriately designed and well executed phase III clinical studies. The chosen efficacy endpoints are appropriate and acceptable. The results support the claim of efficacy in up to 15 weeks demonstrating superiority to placebo and non-inferiority to entacapone, a marketed drug of similar mechanism of action. Clear dose-response relationship was not established, but daily dose of 50 mg has proven to be consistently efficacious. A number of issues for clarification have been raised regarding the conduct of the phase III studies, all of which were subsequently adequately addressed. The long term efficacy has been examined in an open label extension lasting approximately one year. There was no loss of efficacy and the subjects who entered OL extension after receiving placebo in the DB phase showed the largest improvement. While in absolute terms the subjects who were on Opicapone longer (those who received Opicapone in DB) exhibited larger overall improvement, the lack of control and limitations of the open label methodology preclude from making a reliable conclusion that there is an additional benefit in using Opicapone early. [...] In summary, the efficacy can be regarded as proven. [...] Safety and tolerability of Opicapone is generally good and the majority of adverse events are comparable to other COMT inhibitors.

The currently available COMT inhibitor entacapone has a moderate effect on decrease in OFF-time/increase in ON-time but shows low to moderate oral bioavailability and requires frequent dosing whereas the second available, more potent COMT inhibitor tolcapone is only indicated as second-line adjunctive treatment of Parkinson's disease, because of its hepatic toxicity potential. In contrast to the available COMT inhibitors and in particular to entacapone the pharmacokinetic properties of opicapone allow for once daily dosing. For 50 mg opicapone a treatment effect regarding decrease in OFF-time and increase in ON-time, respectively of approximately 1 hour each was found which is considered clinically relevant and non-inferiority of 50 mg OPC with entacapone could be demonstrated. Compared to other anti-Parkinson medications, the occurrence of adverse events of opicapone appears low. No significant major safety issues like hepatic toxicity or cardiovascular ischaemic events have been raised with opicapone for the applied indication.

FDA

Study 301 and Study 302 both clearly met their primary endpoint for the 50-mg dosage of opicapone. Together, these two studies provide substantial evidence of effectiveness of opicapone 50 mg. In Study 301, patients treated with opicapone 50 mg had, on average, a 1.01-hour greater reduction in OFF-time that patients on placebo (p=0.002). In Study 302, patients treated with opicapone 50 mg had, on average, a 0.91-hour greater reduction in OFF-time that patients on placebo (p=0.008). The opicapone effect on OFF-time was consistent throughout the double-blind study period. Various responder analyses and sensitivity analyses support the robustness of the findings.

Along with changes in OFF-time, it is critical to consider changes in ON-time without troublesome dyskinesia, which is the desired outcome in late PD patients (in contrast with ON-time with troublesome dyskinesia, which would be an unsatisfactory change in the patient functional status). The benefit to

patients observed with opicapone 50 mg for ON-time without troublesome dyskinesia, statistically significant in one study and trending similarly, though nominally, in the other, represents, in conjunction with the reduction in OFF-time, a clinically important improvement in the motor status (and daily life) of the advanced PD patient. Trends in favor of opicapone 25 mg were observed in Study 301 and 302, but the difference from placebo did not reach statistical significance, and the effect size was quite smaller than for opicapone 50 mg. Therefore, the recommended dosage of opicapone is 50 mg (and this dosage is acceptably safe, as discussed below).

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG

Die randomisierte Doppelblindphase der Studie [Studie 1] ist mit einer Studiendauer von nur 14 bis 15 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ausreichend lang. Die Parkinsonkrankheit ist eine chronische Erkrankung, die dauerhaft behandelt werden muss. Die Dauer einer Therapie mit Opicapone ist zeitlich nicht begrenzt. Daher ist es erforderlich, dass die Nutzenbewertung von Opicapone im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Langzeiteffekten basiert. [...] Ein Zusatznutzen von Opicapone ist nicht belegt, da der pU keine relevanten Daten vorgelegt hat.

G-BA

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson) mit motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DOPA-Decarboxylasehemmern keine Stabilisierung erreicht werden kann, ist die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot-Dopaminagonisten (Piribedil, Pramipexol, Ropinirol oder Rotigotin) oder
- einem Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmer (Entacapone) oder
- einem Monoamin-Oxidase-(MAO)-B-Hemmer (Rasagilin, Safinamid oder Selegilin).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem COMT-Hemmer Entacapone: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE

This evidence summary reviewed 1 randomised placebo- and active-controlled trial in people with Parkinson's disease of at least 3-year duration, who were taking a stable dose of levodopa and experiencing end-of-dose motor fluctuations. Most participants were also taking other Parkinson's disease medicines, most commonly a dopamine agonist. There are limited data on the use of opicapone as a first choice adjunct therapy to levodopa. The main clinical benefits of opicapone 50 mg up to 15 weeks were reduced off time of 60.8 minutes and an increase in on time without troublesome dyskinesia of 62.6 minutes, compared with placebo. The effect was maintained at 1 year in an open-label extension study. Opicapone 50 mg was shown to be non-inferior to entacapone 200 mg for reducing off time. Overall, opicapone was well tolerated with a relatively low incidence of adverse events compared with placebo and entacapone. Dyskinesia was the most commonly reported adverse event. Dose adjustment of levodopa therapy within the first days to first weeks after initiating treatment with opicapone will often be necessary. Specialists who commented on this evidence summary suggested that opicapone may be an option to consider when entacapone is not tolerated or is inadequate at controlling symptoms.

SMC

following an abbreviated submission:

opicapone (Ongentys®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: as adjunctive therapy to preparations of levodopa/DOPA decarboxylase inhibitors (DDCI) in adult patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations who cannot be stabilised on those combinations.

Opicapone provides an additional treatment choice in the therapeutic class of catechol-O-methyl transferase inhibitors.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

NCPE

Opicapone (Ongentys®) is licensed as adjunctive therapy to levodopa and DOPA decarboxylase inhibitors (L-DOPA+DDCI) in adults with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations in patients not stabilised on such combinations.

The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations January 2022.

HAS

Compte-tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité d'opicapone versus entacapone en termes d'efficacité sur la variation en valeur absolue de la durée journalière moyenne totale de la période OFF à 14-15 semaines,*
- de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de l'opicapone par rapport à l'entacapone, notamment en termes de tolérance digestive,*

la Commission considère que ONGENTYS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'entacapone comme traitement en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations.

Place dans la stratégie thérapeutique :

ONGENTYS en association aux préparations à base de lévodopa/inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) est un traitement de deuxième intention après la réévaluation de la prescription médicale et l'optimisation de la dopathérapie, chez les adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous association lévodopa/IDDC. La Commission souligne les modalités d'administration facilitées de l'opicapone, en une prise journalière unique, par rapport à la prise itérative d'entacapone libre, sans toutefois de démonstration d'une amélioration de l'observance des patients.

Medizinischer Bedarf

Parkinson ist eine progredient verlaufende, neurodegenerative Erkrankung, die durch den Verlust von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra charakterisiert ist, was zu einem Mangel an Dopamin im Gehirn führt. Parkinson äussert sich mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen. Die motorischen Symptome können ein Zittern in Ruhe (= Ruhetremor), eine Verarmung und Verlangsamung von Bewegungen (=Bradykinesie) und eine Steifigkeit (=Rigor) sein. Die nicht-motorischen Symptome, die bereits am Anfang der Erkrankung vorhanden sein oder der Krankheit sogar vorausgehen können, sind Störungen des Geruchsinns, Schlafstörungen (Ausleben von Träumen = REM-Schlaf Verhaltensstörung), Verstopfung, Schmerzen oder Veränderungen des emotionalen Befindens.

Das bislang wirksamste Medikament zur Behandlung dieser Symptome ist Levodopa, der Vorläufer von Dopamin. Orales Levodopa hat allerdings eine sehr geringe Halbwertszeit von nur 60 bis 90 Minuten, da es peripher von dem Enzym DOPA-Decarboxylase (DDC) zu Dopamin abgebaut wird. Um diesen Abbau zu unterbinden, wird Levodopa generell in Anwesenheit von DDC-Inhibitoren (DDCI) verabreicht. Nach längerer Therapie mit Levodopa/DDCI und fortschreitendem Krankheitsverlauf tritt häufig das Phänomen des sogenannten „Wearing-off“ mit „End-of-Dose“-Motorfluktuationen auf. Dies beruht darauf, dass die Wirkung des Levodopa bis zur nächsten Einnahme nachlässt und der fortschreitende Dopamin-Mangel der Patienten nicht mehr konstant ausgeglichen wird. Aus diesem Grund erleiden die Patienten „am Ende der Dosis“ Symptome der Parkinson-Krankheit in einer sogenannten OFF-Phase.

In Gegenwart eines DOPA-Decarboxylase-Hemmers (DDCI) wird die COMT für Levodopa zum wichtigsten metabolisierenden Enzym, das dessen Umwandlung in 3-O-Methyldopa (3-OMD) im Gehirn und in der Peripherie katalysiert. Bei Patienten, die Levodopa und einen peripheren DDCI wie Carbidopa oder Benserazid einnehmen, erhöht ein COMT-Hemmer die Levodopa-Plasmaspiegel und verbessert dadurch das klinische Ansprechen auf Levodopa. Die in der Schweiz zugelassenen COMT-Hemmer sind Entacapon (COMTAN) und Tolcapon (TASMAR). Tolcapon ist ein potenterer COMT-Hemmer als Entacapon, sowohl peripher als auch im zentralen Nervensystem. Aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Lebertoxizität ist die Anwendung von Tolcapon jedoch auf Patienten beschränkt, bei denen andere

Therapien versagt haben oder die Entacapon nicht vertragen. Entacapon wirkt nur peripher und ist sicherer als Tolcapon, weist jedoch eine begrenzte Wirksamkeit sowie eine geringe bis mässige orale Bioverfügbarkeit auf, was eine erhöhte Dosierungsfrequenz erfordert.

Es besteht ein medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen um jeden Patienten mit Morbus Parkinson und motorischen Fluktuationen sowie Dyskinesien optimal zu behandeln.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die einmal tägliche Verabreichung von ONGENTYS ist gekoppelt mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Stunde vor oder nach Einnahme von Levodopa-Kombinationspräparaten. Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer müssen weiterhin mehrmals täglich mit dem oben erwähnten zeitlichen Abstand zu Opicapon eingenommen werden. Entacapon wird im Vergleich dazu zwar häufiger, aber zeitgleich mit Levodopa-Kombinationspräparaten verabreicht. Die klinische Relevanz der Einmalgabe von ONGENTYS im Vergleich zur häufigeren täglichen Gabe von Entacapon ist unklar.

Angesichts der mit Entacapon vergleichbaren Wirksamkeit und der potenziell lebertoxischen Wirkung von Tolcapon ist der COMT-Inhibitor Opicapon eine Therapiealternative. Sicherheit und Verträglichkeit von Opicapon und Entacapon scheinen prinzipiell ebenfalls vergleichbar. Allerdings liegen mit Entacapon jahrelange klinische Erfahrungen vor, während die Zahl der mit Opicapon behandelten Patienten noch sehr begrenzt ist.

Die erforderlichen Packungen und die erforderliche Dosisstärke sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ONGENTYS 30 Hartkapseln, 50 mg:

| Präparat (Wirkstoff) | Packungsgrösse / Dosisstärke | FAP | Dosierung | TTK [Fr.] |
|----------------------|------------------------------|-------|-----------------|-----------|
| COMTAN (Entacapon) | 30 Filmtabletten, 200 mg | 38.10 | 900 mg/d | 5.72 |
| | | | TQV-Niveau | 5.72 |
| | | | TQV-Preis (FAP) | 171.45 |

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. Juli 2022, Preisen aus 5 Referenzländern (A, D, DK, FI, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

| | APV (FAP) |
|-----------------------|------------|
| 30 Hartkapseln, 50 mg | Fr. 83.18 |
| 90 Hartkapseln, 50 mg | Fr. 249.53 |

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

| | FAP | PP |
|-----------------------|------------|------------|
| 30 Hartkapseln, 50 mg | Fr. 127.32 | Fr. 162.55 |
| 90 Hartkapseln, 50 mg | Fr. 381.94 | Fr. 454.85 |