



(20994) ONGENTYS, Bial SA

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2020

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 befristet 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.

Studie 1a – BIPARK 1

„Ferreira, Joaquim J., 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: 1) einer oralen Behandlung mit Opicapone (5 mg, 25 mg oder 50 mg einmal täglich), Placebo oder Entacapone (200 mg mit jeder Levodopa-Einnahme), jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/ DDCI-Präparaten, für 14-15 Wochen unterzogen. In einer anschliessenden, optionalen offenen Extensionsphase (Studie 1b) konnten Patienten der Doppelblindphase über 1 Jahr hinweg mit Opicapone 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 Entacapone-Gruppe, 119 in der Opicapone 5 mg-Gruppe, 116 in

der Opicapon-Gruppe mit 25 mg 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 Nichtunterlegenheits-Schwelle von 30 Minuten).

Die Einschlusskriterien waren wie folgt:

- Klinische Diagnose der Parkinson-Krankheit für mindestens 3 Jahre
- Hoehn und Yahr Stufe von I-III (während des ON-Zustandes; modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr)
- Mindestens 1 Jahr der klinischen Verbesserung mit 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 Syndrom 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 zwischen 5.3 und 5.9 Jahren und das Auftreten der motorischen End-of-Dose Schwankungen betrug zwischen 2.2 und 2.3 Jahren.

Der primäre Endpunkt war die Messung des Unterschiedes vom Studienbeginn (Baseline) bis zum Ende der Studienbehandlung in absoluter Zeit im OFF-Zustand (Beurteilung anhand täglicher Tagebucheintragungen durch Patienten). Da von Swissmedic nur die Dosis von Opicapon 50 mg zugelassen ist, wird im Folgenden nur auf die Daten dieser Dosisstärke eingegangen. Die mittlere Verringerung in der absoluten OFF-Zeit von 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 Opicapon 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 Entacapon 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 Opicapon 50 mg dem Placebo signifikant überlegen (OFF-Zeit-Responder: 80 von 115 Patienten unter Opicapon 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 Opicapon und 55 von 120 Patienten unter Placebo: OR: 2.2; 95%KI: 1.3-3.8; $p=0.003$). Für Entacapon wurde kein signifikanter Unterschied versus Placebo festgestellt.

Studie 1b

„Ferreira, Joaquim J., 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 Opicapon konnte in der offenen (open-label, OL) einjährigen Verlängerungsstudie (Studie 1b) an 495 Patienten beobachtet werden, welche die Behandlung der Doppelblindstudie (Studie 1a) fortsetzten. Ein Jahr Behandlung mit Opicapon reduzierte die OFF-Zeit um eine halbe Stunde (33.8 Minuten) gegenüber der Open-Label-Baseline und >2 Stunden (126.9 Minuten) im Vergleich zur doppelblinden Baseline. Dyskinesie war die am häufigsten gemeldete UAW (14.5%) und wurde durch Anpassung der dopaminergen Therapie behandelt. Es wurden unter der langfristigen Verabreichung von Opicapon keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet. Es gilt allerdings zu beachten, dass in der offenen Studie die Behandlung bei allen Patienten in der ersten Woche (7 Tage) mit einer Dosis von 25 mg Opicapon eingeleitet wurde, unabhängig von ihrer Vorbehandlung in der Doppelblindphase. In der Fachinformation von Swissmedic wird hingegen eine Opicapon Dosis von 50 mg empfohlen. Wenn sich motorische „End-of-dose“-Fluktuationen nicht ausreichend beherrschen liessen und die Verträglichkeit es erlaubte, konnte die Opicapon-Dosis in der Studie 1b 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 Opicapon-Dosis reduziert werden. Bei anderen unerwünschten Ereignissen konnten die Levodopa- und/oder die Opicapon-Dosis angepasst werden.

Sicherheit / Verträglichkeit

Dyskinesie war die häufigste behandlungsbedingte UAW mit der höchsten Inzidenz in der Opicapon-Behandlungsgruppe (Opicapon 50 mg: 16%, Entacapone: 8% und Placebo: 4%). Weitere häufige UAW waren u.a. Verstopfung (Opicapon 50 mg: 6%, Entacapone: 4% und Placebo: 2%), Schlaflosigkeit (Opicapon 50 mg: 6%, Entacapone: 6% und Placebo: 1%) und Schwindel (Opicapon 50 mg: 3%, Entacapone: 4% und Placebo: 1%). Die Inzidenz schwerwiegender behandlungsbedingter UAW war in allen Behandlungsgruppen relativ tief (Opicapon 50 mg: 3%, Entacapone: 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. (Opicapon wird nicht spezifisch erwähnt).

“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). “*

Table: Potential benefits and harms of dopamine agonists, MAO-B inhibitors, COMT inhibitors and amantadine

	Dopamine agonists	MAO-B inhibitors	COMT inhibitors	Amantadine
Motor symptoms	Improvement in motor symptoms	Improvement in motor symptoms	Improvement in motor symptoms	No evidence of improvement in motor symptoms
Activities of daily living	Improvement in activities of daily living	Improvement in activities of daily living	Improvement in activities of daily living	No evidence of improvement in activities of daily living
Off time	More off-time reduction	Off-time reduction	Off-time reduction	No studies reporting this outcome
Adverse events	Intermediate risk of adverse events	Fewer adverse events	More adverse events	No studies reporting this outcome
Hallucinations	More risk of hallucinations	Lower risk of hallucinations	Lower risk of hallucinations	No studies reporting this outcome
Abbreviations: MAO-B, monoamine oxidase B; COMT, catechol-O-methyl transferase.				

(S3) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom; 2016; AWMF-Register-Nummer: 030-010 (Opicapon wird nicht spezifisch erwähnt).

«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.»

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der doppelblinden Phase-III-Studie (Studie 1 a, BIPARK 1) erfüllte die Opicapon-50-mg-Gruppe der primäre Wirksamkeitsendpunkt bezüglich des Unterschiedes vom Studienbeginn bis zum Ende der Studienbehandlung (14 bis 15 Wochen) in absoluter Zeit im OFF-Zustand. Die Behandlung mit Opicapon 50 mg (n = 115) war dem Placebo (n = 120) überlegen (Differenz der Veränderung des Mittelwerts vom Studienbeginn -60.8 Minuten; 95%KI: -97.2 bis -24.4; p=0.0015) und versus Entacapon (n = 120) nicht unterlegen (Differenz der Veränderung des Mittelwerts vom Studienbeginn -26.2 Minuten; 95%KI: -63.8 bis 11.4; p=0.0051). 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 Nichtunterlegenheitsschwelle von 30 Minuten). Überlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon wird mit dieser Studie nicht nachgewiesen.

Eine Aufrechterhaltung der in der doppelblinden Studienphase (Studie 1 a) erreichten Wirkung von Opicapon konnte in der offenen (open-label, OL) einjährigen Verlängerungsstudie (Studie 1 b) an 495 Patienten beobachtet werden, welche die Behandlung der Doppelblindstudie (Studie 1 a) fortsetzten. Diese Daten sind aufgrund des offenen Designs ohne Kontrollarm mit Unsicherheiten behaftet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von Opicapon beträgt 50 mg. ONGENTYS ist einmal täglich beim Zubettgehen, mindestens eine Stunde vor oder nach Levodopa-Kombinationspräparaten einzunehmen. Opicapon ist der einzige COMT-Inhibitor mit einer einmal täglichen Verabreichung. Eine Packung ONGENTYS 50 mg mit 30 Kapseln reicht für eine Therapie von 30 Tagen. Die Zulassungsinhaberin beantragt ausschliesslich die Aufnahme von ONGENTYS, 50 mg mit 30 Kapseln. Die Zulassungsbescheinigung von Swissmedic führt auch eine Packung mit 10 und 90 Kapseln auf.

Im Vergleich dazu weist Entacapon eine geringe bis mässige orale Bioverfügbarkeit auf, was eine erhöhte Dosierungsfrequenz erfordert. 1 Filmtablette COMTAN (Entacapon) zu 200 mg wird zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid eingenommen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 200 mg 10x/Tag, d.h. 2000 mg Entacapon. Für COMTAN 200 mg ist eine Packung zu 30 und 100 Tabletten in der SL gelistet. Eine Packung zu 100 Tabletten reicht bei einer Erhaltungsdosis von 1'200 mg/Tag für eine Therapie von rund 16 Tagen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA Assessment report; Ongentys (28 April 2016):

„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.”

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG Opicapon (Parkinsonkrankheit) – Nutzenbewertung gemäss § 35a SGB V; 22.12.2016

„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 Opicapon ist zeitlich nicht begrenzt. Daher ist es erforderlich, dass die Nutzenbewertung von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Langzeiteffekten basiert. [...] Ein Zusatznutzen von Opicapon ist nicht belegt, da der pU keine relevanten Daten vorgelegt hat.”

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff

Opicapon: 16. März 2017

„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 (Entacapon) oder
- einem Monoamin-Oxidase-(MAO)-B-Hemmer (Rasagilin, Safinamid oder Selegilin).

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

NICE: Parkinson's disease with end-of-dose motor fluctuations: opicapone. Evidence summary; Published: 21 March 2017

„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.”

HAS: Opicapone; Commission de la transparence ; 23 janvier 2019

„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.”

Prescrire 2019 ; Tome 39, N° 431 : Opicapone et maladie de Parkinson avec fluctuations motrices

„Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et gênés par des fluctuations motrices malgré une optimisation de la dopathérapie, il n’est pas démontré que l’opicapone soit plus efficace que l’entacapone pour réduire la durée des phases « off ». L’opicapone expose à un surcroît de dyskinésies et son profil d’effets indésirables est moins bien connu que celui de l’entacapone. En 2019, cela n’incite pas à préférer l’opicapone par rapport à l’entacapone, malgré une réduction notable du nombre de prises de médicament à ingérer chaque jour.”

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 – 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 (DCCI) 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 somit ein medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen um 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.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- mit folgenden Auflagen:
 - Rechtzeitig vor Ablauf der Befristung muss die Zulassungsinhaberin dem BAG ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ONGENTYS einreichen. Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches in 2 Jahren werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Im Rahmen der Überprüfung der Zweckmässigkeit wird ein besonderes Augenmerk auf die Verfügbarkeit der Packungsgrösse von ONGENTYS 50 mg zu 90 Stk. gelegt.
- ,
- aufgrund des folgenden TQV für ONGENTYS, 50 mg, 30 Kapseln:

Präparat	Wirkstoff	Gal. Form	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP	Erhaltungsdosis pro Tag [mg]	TTK [Fr.]
COMTAN	Entacapon	Filmtabl.	200	30	38.10	1'200	7.6200
TQV-Niveau der Tagestherapiekosten (TTK)							7.6200
ONGENTYS	Opicapon	Kaps.	50	30	228.60	50	7.6200

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 2. September 2020, Preisen aus 3 Referenzländern (A, D, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

ONGENTYS	APV (FAP)
Hartkapseln, 50 mg, 30 Stk.	Fr. 102.75

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

	FAP	PP
Hartkapseln, 50 mg, 30 Stk.	Fr. 165.68	Fr. 206.60

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2022.