

ENTACAPONE

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ENTACAPONE ATC N04BX02
(COMTAN®)**

Presentata dalla Commissione Terapeutica Provinciale - ASL di Cagliari

In data Marzo 2008

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

L'entacapone è indicato per il trattamento dei pazienti con Morbo di Parkinson, ed esplica il suo effetto terapeutico mediante inibizione delle COMT, determinando l'incremento della quantità di Levodopa a livello cerebrale e mantiene costante i livelli plasmatici, evitando di conseguenza picchi di concentrazione che causano notevoli complicazioni motorie.

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

La malattia di Parkinson è una malattia idiopatica cronica associata a progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera. Questa è un'area situata profondamente nell'encefalo e fornisce l'innervazione dopaminergica ai nuclei della base e alla corteccia cerebrale. Poiché la dopamina è strettamente coinvolta nella regolazione dell'attività dei nuclei della base, la perdita di innervazione dopaminergica causa primariamente una alterata regolazione del controllo motorio. La degenerazione di circa il 70-80% dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera avviene prima che i sintomi diventino clinicamente evidenti. Al momento della morte si osserva, nella maggior parte dei pazienti affetti da malattia di Parkinson, una perdita superiore al 90%. I sintomi cardine della malattia sono tremore a riposo, generalmente degli arti, rigidità muscolare, bradicinesia e successivamente instabilità posturale. Sebbene il tremore sia spesso la principale caratteristica che porta alla diagnosi, gli altri sintomi sono spesso più disabilitanti. La malattia può presentarsi in una forma a maggiore espressione tremorigena, rigida o bradicinetica. Esiste una stretta relazione tra il livello di disabilità motoria e la gravità della deplezione dopaminergica. Altri sintomi della malattia possono includere disturbi del linguaggio, demenza, depressione, deficit cognitivo, disturbi del sonno, dolore e fenomeni sensoriali. In aggiunta, è possibile osservare una disfunzione del sistema nervoso autonomo che può presentarsi sottoforma di ipotensione ortostatica, disfagia, salivazione, stipsi o disturbi della minzione.

La malattia colpisce circa 6 milioni di persone nel mondo con una prevalenza che è di circa 160 casi su 100.000 abitanti e un'incidenza di 20 casi su 100.000/anno. La prevalenza e l'incidenza aumentano con l'età. Sebbene la malattia di Parkinson possa colpire a qualsiasi età, l'età media di insorgenza è 55-60 anni e l'esordio prima dei 30 anni è raro. Tuttavia circa 1 su 20 individui con diagnosi di Malattia di Parkinson ha un'età inferiore ai 40 anni.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ENTACAPONE



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento cardine del morbo di Parkinson continua ad essere rappresentato da Levodopa che è sempre associata ad un inibitore della dopadecarbossilasi (DDC) . carbidopa o benserazide. Dopo 5 anni di terapia oltre il 50% dei pazienti sviluppa fluttuazioni motorie, movimenti involontari o discinesie. Queste complicazioni sono dovute a una riduzione dell'effetto farmacologico del Levodopa, detta indebolimento di fine dose (wearing off). Per questo sono stati sviluppati diversi trattamenti che limitano queste complicazioni e includono dopamino agonisti diretti, inibitori delle monoamino-ossidasi (Selegelina) e inibitori delle Catecol-O-Metiltransferasi (COMT).⁽¹⁾

Attualmente in PTR sono presenti :

Precursori della dopamina in associazione ad inibitori della dopa-decarbossilasi: N04BA

| ATC | Principio attivo | Via di somministrazione | classif. |
|---------|------------------------|-------------------------|----------|
| N04BA02 | Levodopa + Benserazide | Os | A |
| N04BA02 | Levodopa + Carbidopa | Os | A |

| Agonisti recettori della dopamina (N04BC) | Antagonisti recettori muscarinici dell'Aetilcolina (N04AA) | Antagonisti recettori muscarinici dell'Aetilcolina (N04AB) |
|---|--|--|
| Bromocriptina | Triesifenidile | Orfenadrina |
| Pergolide | Biperidene | |
| Ropirino | | |
| Pramipexolo | | |
| Cabergolina | | |
| Apomorfina | | |
| Lisuride | | |



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

L' Entacapone è indicato in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, per il trattamento dei pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ENTACAPONE

L'ENTACAPONE è un'inibitore reversibile e selettivo delle COMT ad azione principalmente periferica. Il farmaco riduce la metabolizzazione di Levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD), per inibizione dell'enzima COMT. Questo determina aumento della quantità di levodopa disponibile nell'encefalo, prolungando così la risposta clinica al levodopa. Entacapone viene somministrato alla dose di 200mg in associazione ad ogni dose di levodopa perché l'emivita di entacapone è simile a quella del levodopa. ⁽¹⁾

Il medicinale COMTAN (entacapone) è classificato in classe A di rimborsabilità con Piano Terapeutico.

Attualmente la prima confezione è fornita gratuitamente dall'Azienda Farmaceutica produttrice su prescrizione specialistica di Centri pubblici autorizzati. Le successive confezioni vengono dispensate su prescrizione dei medici di medicina generale secondo il piano terapeutico dei centri pubblici autorizzati dalla Regione. Il Piano Terapeutico deve essere rinnovato ogni sei mesi (Determinazione AIFA 9 marzo 2005).



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

L'entacapone è stato autorizzato dall'EMA sulla base di due studi RCT ^{2,3} della durata di sei mesi eseguiti su un totale di 376 pazienti (205 pazienti studio SEESAW E 171 NOMECOMT) affetti da Morbo di Parkinson. Entrambi gli studi, di fase III, analizzavano gli effetti della somministrazione di Entacapone o di placebo come terapia aggiuntiva rispetto alla preparazione di levodopa e carbidopa o di levodopa e benserazide già utilizzata dal paziente. Il principale indicatore dell'efficacia era il tempo trascorso in stato "on" (ossia il tempo in cui la levodopa controlla i sintomi del morbo di Parkinson) dopo la prima dose di levodopa del mattino nel primo studio e nell'arco della giornata nel secondo studio.

In particolare:

1) Il primo è uno studio (SEESAW) di fase III, randomizzato controllato verso placebo, della durata di sei mesi. I pazienti sono 205, tutti affetti da morbo di Parkinson avanzato con fluttuazioni di fine dose venivano randomizzati a ricevere entacapone 200mg o placebo con ogni dose di levodopa/carbidopa. All'inizio dello studio i pazienti arruolati presentavano una media di tempo "on" di 10 ore al giorno(60,5%). L'end-point primario era rappresentato dall'aumento del periodo "on" registrato dai pazienti per mezzo di un diario compilato ogni 30 minuti. L'aggiunta di Entacapone ha aumentato il tempo "on" del 5%, approssimativamente di 1 ora/die e si manteneva costante a 8, 16 e 24 settimane e ha consentito una riduzione della dose di levodopa di circa 100mg. L'effetto risultava più marcato nei pazienti più gravi che presentavano al baseline una percentuale di tempo "on" inferiore al 55%. In generale, l'entacapone era ben tollerato e non era associato a serie reazioni avverse.

2) Il secondo studio (NOMECOMT) è un trial randomizzato, in doppio cieco verso con placebo della durata di 6 mesi, che include 171 pazienti parkinsoniani con fluttuazioni motorie del tipo wearing-off. Come nello studio precedente, ai pazienti in trattamento con levodopa-carbidopa o benserazide veniva aggiunto 200mg di entacapone ad ogni dose (4-10 dosi/die) o placebo per stabilire primariamente l'incremento della durata dei periodi "on" giornalieri complessivi e dei periodi "on" dopo la prima dose del mattino. Secondariamente venivano rilevati i decrementi di periodi "off", la valutazione del beneficio ricevuto dal paziente e la valutazione effettuata

ENTACAPONE

dallo sperimentatore nelle tre parti della scala UPDRS (Unified Parkins's Disease Rating Scale) al termine dello studio e dalla valutazione di un punteggio globale, su una scala di 9 punti effettuata dal paziente e dallo sperimentatore. La valutazione dei risultati veniva fatta con il criterio dell'intention to treat. La rilevazione delle variazioni avveniva per mezzo di un diario da compilarsi nei 5 giorni che precedevano ogni visita. I risultati hanno dimostrato che nei pazienti trattati con entacapone l'incremento del periodo "on" era statisticamente significativo (9,3 +/-2.2 vs 10,7 +/- 2.2 ore; $p < 0,01$) e corrispondentemente diminuiva il periodo "off" (5.3 +/- 2.2 ore vs 4.2 +/- 2.2 ore; $p < 0,001$) e che i benefici derivanti dalla dose giornaliera di levodopa erano incrementati ($p < 0,01$)⁽³⁾. La dose di levodopa era diminuita significativamente nel gruppo trattato con Entacapone con una differenza di 102 mg rispetto al gruppo trattato con placebo ($p < 0,001$). La proporzione giornaliera del tempo "on" era aumentata del 10%. La proporzione del tempo "off" era diminuita del 24% nel gruppo con entacapone mentre non era variata nel gruppo con placebo⁽⁴⁾. Le reazioni avverse, di tipo dopaminergico, dovute all'introduzione dell'entacapone nella terapia diminuivano al diminuire della dose di levodopa e l'entacapone era ben tollerato. Nel trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose il rapporto rischio/beneficio dell'entacapone è considerato favorevole⁽⁴⁾.

Dai due studi emerge una differente biodisponibilità della levodopa a seconda che venga associata alla carbidopa o a benserazide. Si è osservato che la combinazione levodopa/benserazide + entacapone, utilizzata nella maggior parte dei pazienti dello studio NOME COMT ha prodotto una migliore biodisponibilità della levodopa rispetto all'associazione con carbidopa. E' importante chiarire che questa differenza ha rilevanza clinica in termini di efficacia e sicurezza ⁽⁴⁾.

3. L'efficacia e la sicurezza dell'entacapone sono state studiate per 3 anni con lo studio in aperto NOME SAFE. Dopo il wash-out 132 pazienti con malattia di Parkinson ed esperienza di fluttuazioni motorie sono stati trattati con levodopa/DDC e 200mg di entacapone somministrati con ogni dose di levodopa. La durata media del beneficio di levodopa aumentava da 2,1 a 2,8 ore ($p < 0,01$) a 3 mesi e si confermava per tutta la durata dello studio. Alla fine dello studio la dose necessaria di levodopa era significativamente diminuita rispetto al baseline (da 737 a 696 mg; $P < 0,05$). Il 64% dei pazienti ha mantenuto il miglioramento.⁽⁵⁾

4. In uno studio(UK-Irish) randomizzato, in doppio cieco della durata di sei mesi sono stati inseriti 172 pazienti con fluttuazioni e 128 senza fluttuazioni. E' stata studiata l'efficacia e la sicurezza dell'entacapone in aggiunta ad ogni dose di levodopa. E' risultato che nei pazienti con fluttuazioni la durata del tempo "on" giornaliero aumentava significativamente rispetto al placebo ($p < 0,05$). Il tempo "ON" assoluto passava da 9,5 a 10,8 ore ($p < 0,05$), e il tempo "OFF" è diminuiva da 7.0 a 5,9 ore ($p < 0,05$). Si è osservata anche una riduzione della dose necessaria di levodopa.

Nei pazienti senza fluttuazione, il parametro di efficacia era rappresentato dalla misura dell'attività di vita giornaliera (parte II della UPDRS) che è risultata incrementata rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p < 0,01$). Anche la dose di levodopa è stata ridotta di 40mg ($p < 0,01$ vs placebo). L'entacapone risultava ben tollerato in entrambi i gruppi di pazienti.⁽⁶⁾

5. L'efficacia e la sicurezza dell'entacapone nei pazienti affetti da morbo di Parkinson con fenomeni di "wearing-off" è stata valutata anche in un RCT in doppio cieco condotto in Germania e Austria (studio Celomen). Sono

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ENTACAPONE

stati arruolati 301 pazienti dei quali la maggior parte presentava fluttuazioni motorie e riceveva 200mg di entacapone o placebo, in aggiunta ad ogni dose di levodopa, per 24 settimane di trattamento, intervallate da 2 settimane di sospensione del farmaco. E' risultato un miglioramento delle attività quotidiane e delle funzioni motorie nei pazienti trattati con entacapone vs placebo secondo la scala* UPDRS ($p < 0,05$). Nei pazienti con fluttuazioni il tempo "on" è aumentato di 1,7 ore e il tempo "off" è diminuito di 1,5 ore con entacapone rispetto a placebo ($p < 0,05$). La dose di levodopa è stata ridotta di 54mg/die con entacapone ed aumentata di 27mg/die con placebo ($p < 0,05$).⁽⁷⁾

6. Sono stati revisionati i dati di letteratura dal 1965 a giugno 2004 inclusa una ricerca supplementare del 2005 per le ultime prove cliniche. Gli autori avevano l'obiettivo di creare evidenze su cui basare le raccomandazioni per il trattamento medico e chirurgico dei pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con levodopa che presentavano fenomeni di fluttuazioni di fine dose e discinesie.

Il lavoro si è concluso con la dimostrazione che molti studi non hanno la forza per dimostrare che un farmaco ha superiorità rispetto ad un altro.⁽⁸⁾

***UPDRS:** Scala che consente di seguire longitudinalmente il decorso della malattia di Parkinson e che considera: comportamento, umore, capacità di svolgere le normali attività quotidiane (parlare, vestirsi, scrivere, igiene), esame delle capacità motorie (mimica facciale, tremore a riposo, movimenti delle mani e delle gambe).



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Le evidenze cliniche indicano che l'associazione di 200mg di entacapone ad ogni dose di levodopa/DDC nei pazienti affetti da morbo di Parkinson in fase avanzata e con fenomeni di wearing-off incrementa lievemente la biodisponibilità di levodopa, Aumenta il tempo "ON" e diminuisce il tempo "OFF". Gli studi reperiti sono tutti verso placebo e la revisione dei dati di letteratura fino al 2005 non comprende studi che abbiano la forza di dimostrare che l'entacapone ha una superiorità rispetto agli agonisti diretti della dopamina.⁽⁸⁾

Gli eventi avversi rilevati dopo trattamento con entacapone sono stati discinesia, secchezza delle fauci, diarrea, xerostomia e decolorazione delle urine che sono tutti sintomi legati all'aumento dell'attività dopaminergica. Nella revisione post-marketing, dopo 5 anni, l'EMA ha rilevato reazioni avverse quali anoressia, anemia, complicazioni gastrointestinali, Sindrome Neurolettica Maligna (NMS) dovuta per lo più ad interruzione di terapia e lieve rhabdomiolisi⁽⁴⁾ che hanno portato a modifica delle avvertenze inserite in scheda tecnica.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'impiego di entacapone rappresenta un'alternativa terapeutica per i pazienti affetti da morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie di fine dose e che non possono essere stabilizzati con i farmaci attualmente

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ENTACAPONE

disponibili nel PTR. L'impiego va riservato ai centri neurologici con esperienza specifica nel trattamento della malattia e viene inserito nel PTR sulla base di un piano terapeutico specifico (All.1) che consenta una valutazione sull'eleggibilità del paziente al trattamento.



VALUTAZIONE DEI COSTI:

Non esiste un protocollo standard predefinito, le terapie vengono scelte e adeguate individualmente al singolo paziente in base alle necessità cliniche e all'esperienza clinica del medico curante. Per questo motivo non è possibile fornire un dato preciso relativo al costo dell'attuale standard terapeutico.

Entacapone 100cpr 200mg prezzo al pubblico, € 116,02

Il dosaggio medio giornaliero (da scheda tecnica) va da 400 a 2000mg/die

La spesa stimata per un giorno di terapia va da 2,2 a 11.6 €

La spesa stimata per un anno di terapia - da 847 a 4.234 €

Espressione circa l'inserimento in PTR :

= proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

L'impiego di entacapone rappresenta un'alternativa terapeutica per i pazienti affetti da morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie di fine dose e che non possono essere stabilizzati con i farmaci attualmente disponibili nel PTR. La prescrizione a carico del SSN è riservata Ai Centri pubblici autorizzati mediante compilazione del Piano Terapeutico allegato (allegato 1).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Anette Schrag-Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2005; 4:366-70
- 2 Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. Ann Neurol. 1997 Nov;42(5):747-55.
- 3 Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study . Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J.- Neurology. 1998 Nov;51(5):1309-14.
- 4 Entacapone (Comtan®), European Public Assessment Report – Scientific Discussion.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ENTACAPONE

5 Larsen JP, Worm-Petersen J, Sidén A, Gordin A, Reinikainen K, Leinonen M; NOMESAFE Study Group. tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2003 Mar;10(2):137-46.

6 Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group.

Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Aug;74(8):1071-9.

7 Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group.

Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). Acta Neurol Scand. 2002 Apr;105(4):245-55.

8 Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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):983-95. Review.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ENTACAPONE

ALLEGATO 1

Terapeutico per la prescrizione di ENTACAPONE (da rinnovarsi semestralmente)

Unità Operativa _____

Medico prescrittore _____ Tel. _____

Paziente (nome e cognome) _____ Età _____

Sesso M ☐ F ☐ Codice Fiscale _____

Indirizzo _____ Tel. _____

AUSL di residenza _____ Medico curante _____

Indicazione terapeutica: in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato per il trattamento dei pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.

Durata della malattia (anni) _____

Terapia attuale:

- Levodopa/benserazide: dose giornaliera come L-dopa in mg _____ n° di somministrazioni _____
- Levodopa/carbidopa: dose giornaliera come L-dopa in mg _____ n° di somministrazioni _____
- Levodopa/carbidopa RM: dose giornaliera come L-dopa in mg _____ n° di somministrazioni _____
- Pramipexolo: dose giornaliera mg _____
- Ropinirolo: dose giornaliera mg _____
- Cabergolina: dose giornaliera mg _____
- Pergolide: dose giornaliera mg _____
- Apomorfina Sì ☐ No ☐
- Amantadina Sì ☐ No ☐
- Anticolinergici Sì ☐ No ☐
- Altro Sì ☐ No ☐ specificare _____
- Terapia neurochirurgica Sì ☐ No ☐ specificare _____

UPDRS parte 1 _____

UPDRS parte 2 _____

UPDRS parte 3 _____ (punteggio totale) _____

Prescrizione di entacapone

Prima prescrizione ☐ Posologia _____

Esito della Terapia ☐ Migliorato _____ ☐ Invariato _____ ☐ Altro _____

Continuazione terapia ☐ Posologia _____

Data _____

Timbro e Firma del medico