

EVIDENZE DI EFFICACIA E SICUREZZA DI OPICAPONE NEL MORBO DI PARKINSON

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson (PD) è una condizione neurodegenerativa caratterizzata da un disturbo progressivo e cronico, riguardante principalmente il controllo dei movimenti e l'equilibrio (1). L'aggregazione intracellulare di *alfa-sinucleina* e la conseguente formazione dei corpi di Lewy, in tutto il sistema nervoso, sono alcune delle caratteristiche patologiche della PD (2). Il risultato di questi eventi, a livello dei gangli della base, è associato alla perdita dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra*, e ad una successiva caduta dell'input dopaminergico corticale (3). Tale fenomeno, probabilmente, è responsabile dei sintomi motori parkinsoniani classici, tra cui bradicinesia, rigidità e tremore a riposo (4). La gestione clinica della PD è puramente sintomatica, poiché nessuna strategia terapeutica, farmacologica e non, ha dimostrato di regredire, arrestare o rallentare la progressione della malattia (5). Gli agonisti dopaminergici, diretti ed indiretti, costituiscono il cardine della terapia farmacologica per i sintomi motori. Questo gruppo di farmaci comprende: *levodopa (L-DOPA)*, *agonisti della dopamina*, *inibitori della monoamino ossidasi B (MAO-B)* e *inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT)* (6). Riducendo il metabolismo della L-DOPA, gli inibitori COMT aumentano l'emivita della L-DOPA e di conseguenza la sua durata d'effetto (7). Gli unici *inibitori della COMT* disponibili per uso medico, *entacapone* e *tolcapone* (inibitori della COMT di seconda generazione), presentano alcuni punti deboli. L'*entacapone* richiede frequenti somministrazioni e possiede una potenza moderata, mentre, il *tolcapone*, sebbene sia un potente inibitore, è stato associato a casi rari ma gravi di danno epatico, per questo motivo la sua somministrazione richiede un monitoraggio continuo della funzionalità epatica (8). Per tali problematiche è stato sviluppato un nuovo inibitore della COMT, l'*opicapone*, autorizzato dall'EMA nel 2016 come terapia aggiuntiva alla *levodopa* in pazienti con complicanze motorie di fine dose.

OPICAPONE: PROFILO FARMACOLOGICO

Opicapone, noto anche come BIA 9-1067, è un inibitore competitivo e reversibile della COMT (9). In presenza di un inibitore della DOPA decarbossilasi (*DOPA decarboxylase inhibitor, DDCI*), la COMT diventa l'enzima principale di metabolizzazione della *levodopa* e ne catalizza la conversione in *3-O-metildopa (3-OMD)* a livello cerebrale e periferico. Nei pazienti che assumono *levodopa* e un *DDCI* periferico come *carbidopa* o *benserazide*, l'*opicapone* aumenta i livelli plasmatici di *levodopa* e migliora, quindi, la risposta clinica alla *levodopa*. Il farmaco è indicato come terapia aggiuntiva alle combinazioni di *levodopa/DDCI* in pazienti adulti

Opicapone nel morbo di Parkinson

con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni.

Opicapone è stato progettato specificamente per essere assunto, per via orale, una volta al giorno; produce un'inibizione della COMT marcata e sostenuta. La capacità inibitoria varia dal 50% (5 mg) al 100% (200 mg) ed è raggiunta da 1 a 8 ore dopo la somministrazione (10). La durata dell'effetto è indipendente dalla dose e l'emivita dell'inibizione della COMT è superiore a 60 h. Questi effetti possono essere spiegati dall'elevata affinità di legame tra *opicapone* e la COMT, che si traduce in una costante di velocità di dissociazione complessa e lenta (11). La solfatazione epatica rappresenta la principale via metabolica di *opicapone*, e l'eliminazione è effettuata quasi esclusivamente mediante escrezione biliare (12). I metaboliti del composto recuperati nelle urine rappresentano meno del 3% del totale somministrato (13).

EFFICACIA E SICUREZZA

Lo sviluppo clinico di *opicapone* ha coinvolto molteplici studi di fase I, II e III (14). Il profilo di efficacia e sicurezza è stato valutato attraverso due studi di fase III (**BIPARK-I** e **BIPARK-II**) multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, con un anno di estensione in aperto. Entrambi gli studi includevano pazienti di età compresa tra i 30 e gli 83 anni con PD idiopatico da almeno 3 anni, sottoposti a 3-8 dosi giornaliere di *levodopa/DDCI* e con deterioramento di fine dose (15).

BIPARK-I era uno studio randomizzato, controllato con placebo e comparatore attivo, condotto con tre dosi di *opicapone* (5, 25 e 50 mg una volta al giorno) in aggiunta a *levodopa*. Il controllo attivo, *entacapone*, era somministrato alla dose di 200 mg in aggiunta ad ogni dose di *levodopa*. Tale studio, della durata di 14-15 settimane, ha coinvolto 600 pazienti di 20 Paesi europei (16). Il gruppo trattato con *opicapone* ha mostrato un'efficacia costante raggiungendo l'endpoint primario di superiorità rispetto al placebo e di non inferiorità rispetto all'*entacapone* nella riduzione del tempo di "state OFF".

Il cambiamento medio del tempo di "state OFF" rispetto al basale era di -91.3 min per 5 mg di *opicapone*, -85.9 min per 25 mg di *opicapone*, -116.8 min per 50 mg di *opicapone*, -96.3 min per 200 mg di *entacapone* e -56.0 min per placebo. Gli eventi avversi più frequenti nei pazienti trattati con *opicapone* rispetto al placebo erano discinesia (12.4% vs 4.1%), insonnia (4.5% vs 0.8%) e capogiri (3.1% vs 0.8%). *Opicapone* ed *entacapone* presentavano profili simili, ad eccezione della discinesia, più comune con *opicapone* (12.4% vs 8.2%), mentre nausea e capogiri erano più frequenti con *entacapone* (rispettivamente, 2.2% vs 6.6% e 2.0% vs. 4.1%) (17).

BIPARK-II era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, e senza controllo attivo. Lo studio, durato anch'esso 14-15 settimane, è stato condotto con due dosi di *opicapone* (25 o 50 mg) ed ha interessato 427 pazienti provenienti da Europa, Sud America, Asia e Africa (18).

Nello studio **BIPARK-II**, entrambe le dosi di *opicapone* hanno ridotto il tempo di “state OFF” rispetto al placebo (-101.7 min per 25 mg, -118.8 min per 50 mg e -64.5 minuti per il placebo) ed incrementato il tempo medio di ON (104.1 min per 25 mg, 111.3 min per 50 mg, 58.7 per il placebo). Nel corso dello studio, il 69.6% dei soggetti trattati con 25 mg di *opicapone*, il 72.0% dei pazienti a cui è stata somministrata la dose di 50 mg, e il 64.0% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo hanno segnalato almeno un evento avverso, di solito di intensità lieve o moderata (TABELLA 1) (19). Gli eventi avversi più frequenti riscontrati sono stati discinesia, secchezza delle fauci, insonnia, stitichezza e aumento della creatininfosfochinasi (CPK) (20).

TABELLA 1

EVENTI AVVERSI	NUMERO (%) DI PAZIENTI		
	Placebo (n= 136)	DOSE DI OPICAPONE 25 mg (n= 125)	50mg (n= 150)
Tutte			
≥ 1	87 (64.0)	87 (69.6)	108 (72.0)
Eventi avversi gravi	5 (3.7)	4 (3.2)	9 (6.0)
Eventi avversi che hanno portato alla sospensione	10 (7.4)	5 (4.0)	18 (12.0)
Morte	1 (0.7)	0	0
Eventi avversi > 5% in ciascun gruppo			
Discinesia	11 (8.1)	30 (24.0)	36 (24.0)
Stitichezza	2 (1.5)	12 (9.6)	10 (6.7)
Secchezza delle fauci	1 (0.7)	13 (10.4)	6 (4.0)
Aumento dei livelli di CPK	5 (3.7)	5 (4.0)	12 (8.0)
Peggioramento della PD	7 (5.1)	9 (7.2)	6 (4.0)
Ipertensione	3 (2.2)	8 (6.4)	6 (4.0)
Nausea	8 (5.9)	8 (6.4)	5 (3.3)
Cefalea	9 (6.6)	6 (4.8)	6 (4.0)
Insonnia	3 (2.2)	10 (8.0)	2 (1.3)
Infezioni del tratto urinario	2 (1.5)	3 (2.4)	9 (6.0)

Eventi avversi gravi sono stati osservati in 18 pazienti (4,4%), ed è stato riscontrato un solo decesso (per polmonite, nel gruppo trattato con placebo). Le interruzioni dello studio, dovute ad eventi avversi, sono state più frequenti per il gruppo trattato con 50 mg di *opicapone* (17 su 150 [11,3%]) rispetto al gruppo trattato con 25 mg (5 su 125[4,0%]) o il gruppo che ha ricevuto il placebo (9 su 136 [6,6%]). L'evento avverso più comune che ha portato alla sospensione dello studio è stata la discinesia (4 pazienti nel gruppo trattato con 50 mg di *opicapone*, 1 paziente nel gruppo placebo e nessuno nel gruppo a cui è stata somministrata la dose di 25 mg). Sono stati effettuati studi di estensione in aperto di un anno sia per **BIPARK I** che per **BIPARK II**. Nella fase in aperto il 75.9% dei soggetti ha segnalato almeno un evento avverso di intensità lieve (TABELLA 2) (21).

TABELLA 2

TIPI DI EVENTI AVVERSI	NUMERO (%) DI PAZIENTI
	NUMERO (%) DI PAZIENTI
Tutte	
≥ 1	268 (75.9)
Eventi avversi gravi	40 (11.3)
Eventi avversi che hanno portato alla sospensione	32 (9.1)
Morte	5 (1.4)
Eventi avversi > 5% in ciascun gruppo	
Discinesia	76 (21.5)
Peggioramento della PD	60 (17.0)
Aumento dei livelli di CPK	26 (7.4)
Insonnia	20 (5.7)
Ipotensione ortostatica	19 (5.4)

Eventi avversi gravi sono stati riscontrati in 40 pazienti su 353 (11,3%), e 5 decessi dovuti a shock settico, carcinoma polmonare a piccole cellule, emorragia cerebrale dopo lesione cerebrale traumatica, emorragia cerebrale, e causa sconosciuta. 32 pazienti (9,1%) hanno interrotto lo studio a causa di un evento avverso durante la fase in aperto; le più comuni cause di interruzione dello studio sono state eventi dopaminergici (3 pazienti per discinesia, 3 per allucinazioni, 1 per ipotensione ortostatica) e aggravamento della sintomatologia della malattia (2 pazienti).

La *pooled analysis post-hoc* dei partecipanti agli studi **BIPARK I e II** di età superiore a 70 anni ha confermato l'efficacia e la sicurezza di *opicapone* in questo sottogruppo di pazienti. Tuttavia, la percentuale di pazienti con allucinazioni e perdita di peso è leggermente aumentata in questa fascia di età (22). Un'altra *pooled analysis* ha dimostrato che non è possibile tracciare un'associazione clinicamente rilevante tra *opicapone* e disfunzione epatobiliare (23). Da un approccio simile, è stato anche possibile determinare che l'*opicapone* non è associato a cambiamenti elettrocardiografici, compreso l'allungamento dell'intervallo QT (24).

CONCLUSIONI

Opicapone è un nuovo inibitore della COMT che prolunga e aumenta significativamente la biodisponibilità della *levodopa*. Gli studi clinici di fase II e di fase III hanno dimostrato che l'*opicapone* è ben tollerato e relativamente sicuro, riduce efficacemente lo *STATE OFF*, anche dopo una somministrazione a lungo termine e in pazienti più anziani; inoltre non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale o insufficienza epatica lieve. L'uso di questo nuovo composto ha esteso l'armamentario per il trattamento della sintomatologia motoria nei pazienti affetti da PD.

BIBLIOGRAFIA

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. 2015; 386:896–912.
2. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, et al. 100 years of lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9:13–24. ^[1]_{SEP}
3. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2:1–15.
4. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:745–752.
5. Kalia LV, Kalia SK, Lang AE. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30:1442–1450.
6. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20:5–15.
7. Waters CH, Kurth M, Bailey P, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. *Neurology*. 1998; 50: S39–45.
8. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD004554.
9. Kiss LE, Ferreira HS, Torrao L, et al. Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *J Med Chem*. 2010; 53:3396–3411.
10. Almeida L, Rocha JF, Falcao A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52:139–151.
11. Palma PN, Bonifacio MJ, Loureiro AI, et al. Computation of the binding affinities of catechol-O-methyltransferase inhibitors: multi-substate relative free energy calculations. *J Computational Chem*. 2012; 33:970–986.
12. Almeida L, Rocha JF, Falcao A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52:139–151.
13. Almeida L, Rocha JF, Falcao A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52:139–151.
14. Almeida L, Rocha JF, Falcao A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52:139–151.
15. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2016; 74:197–206.
16. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015; 15:154–165.
17. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease

Opicapone nel morbo di Parkinson

- and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2016; 74:197–206.
18. Lees A, Costa R, Oliveira C, et al. The design of a double-blind, placebo-controlled, multinational phase-III trial in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: opicapone superiority vs. placebo. *Mov Disord.* 2012;27(Suppl 1): S1–639. [\[PDF\]](#)
 19. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2016; 74:197–206.
 20. Lees A, Ferreira JJ, Costa R, et al. Efficacy and safety of opicapone, a new COMT-inhibitor, for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's Disease patients: BIPARK-II study. *J Neurol Sci.* 2013; 333: e116.
 21. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2016; 74:197–206.
 22. Lees A, Ferreira J, Lopes N, et al. Efficacy and safety of opicapone in patients over 70 years with Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2015; 30: S99.
 23. Lopes N, Ferreira J, Lees A, et al. Hepatic safety of opicapone in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2015; 30: S101.
 24. Pinto R, Vaz-Da-Silva M, Lopes N, et al. Cardiac safety of opicapone in patients with Parkinson's disease: analysis of the centralized phase III ECG dataset. *Mov Disord.* 2015; 30: S112.