

Tolcapone

Azione del farmaco e indicazioni registrate

Il tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile della catecol-O-metil-transferasi (COMT) attivo per via orale. Il tolcapone è più potente dell'entacapone a livello centrale e periferico¹.

L'uso di tolcapone è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT. A causa del rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, il tolcapone non deve essere considerato un trattamento di prima linea in aggiunta a levodopa/benserazide o a levodopa/carbidopa. Il tolcapone deve essere sospeso se non si manifestano considerevoli miglioramenti clinici entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Terapia in associazione

Nella malattia in fase più avanzata, la levodopa può essere associata a un agonista della dopamina o, in seconda istanza, all'entacapone, che prolunga gli effetti della levodopa. L'entacapone infatti, come terapia aggiuntiva alle preparazioni standard di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato in quei pazienti che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non riescono ad essere stabilizzate con le suddette combinazioni.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il tolcapone ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA nel 1997. Dopo pochi mesi di commercializzazione, nel novembre 1998, l'EMA sospese a tempo indeterminato la commercializzazione del farmaco a seguito della segnalazione di alcuni casi di grave epatotossicità (anche ad esito letale) e di una sindrome simile alla sindrome neurolettica maligna².

La sospensione del farmaco è perdurata fino al luglio 2004, in cui il farmaco è stato nuovamente ammesso alla commercializzazione seppure con notevoli restrizioni d'impiego.

Tale decisione si è basata su nuovi dati forniti dalla ditta, derivanti dallo studio "The Entacapone to Tolcapone Switch Study"³.

Questo studio, progettato in accordo con l'EMA, era multicentrico, randomizzato, doppio-cieco con controllo attivo (entacapone) ed è stato condotto su pazienti con malattia di Parkinson da almeno 5 anni e che manifestavano fluttuazioni motorie e compromissione delle attività quotidiane nonostante una terapia ottimale (N 150). Al reclutamento, essi dovevano ricevere una terapia a base di levodopa (dose giornaliera da 400 a 3000 mg) ed entacapone 200 mg (per un massimo di dieci dosi giornaliere). I pazienti con almeno tre ore giornaliere di periodo "OFF", nonostante la terapia ottimale con levodopa ed entacapone, venivano randomizzati a ricevere tolcapone (200 mg al giorno) o continuavano con l'entacapone.

L'end-point primario era rappresentato dalla percentuale di "responders" in ciascun gruppo, definiti come soggetti con almeno un'ora al giorno di periodo "ON" e senza fenomeni di discinesia inabilitante. End-points secondari e terziari erano rappresentati dal miglioramento moderato-marcato in base al giudizio clinico e il cambiamento della UPDRS, rispettivamente.

In relazione all'end-point primario, la percentuale di responders fu del 43% nel gruppo trattato con entacapone e del 53% nel gruppo trattato con tolcapone, con una differenza non statisticamente significativa ($p=0,191$). La differenza resta simile anche se si considera la popolazione Per-protocol. Per gli altri end-point si veda la tabella nella pagina successiva.

Dal punto di vista della sicurezza, il 53% dei pazienti in trattamento con tolcapone e il 57% di quelli in trattamento con entacapone manifestarono reazioni avverse, il più comune dei quali fu la discinesia (29% nel gruppo entacapone e 31% nel gruppo tolcapone). La maggioranza delle reazioni avverse sono state considerate di intensità lieve-moderata.

Gli autori dello studio concludono che, nonostante non si sia raggiunta la significatività statistica negli end-point primario e secondario, il tolcapone offre un vantaggio numerico sull'entacapone. L'assenza di significatività statistica è stata attribuita all'inattesa elevata risposta nei due bracci di trattamento.

Alla luce di tali risultati, l'EMA⁴ ha riconsiderato favorevole il profilo beneficio/rischio del tolcapone con 3 importanti limitazioni:

- 1) uso nei pazienti che non rispondono o non tollerano altri inibitori della COMT;
- 2) la sospensione della terapia con tolcapone se non si raggiungono evidenze di efficacia clinica entro 3 settimane;
- 3) la prescrizione del tolcapone è limitata agli specialisti con esperienza nel trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata.

TABLE 2. *Efficacy results*

| Efficacy variable | PP population | | | APT population | | |
|--|------------------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| | Entacapone (n = 60) | Tolcapone (n = 62) | Significance | Entacapone (n = 75) | Tolcapone (n = 75) | Significance |
| Patients with increased <i>on</i> time of ≥ 1 hour/day, n (%) | 28 (47%) | 36 (58%) | $P = 0.21$ | 32 (43%) | 40 (53%) | $P = 0.19$ |
| Patients with moderate/marked improvement on IGA, n (%) | 16 (27%) | 25 (40%) | $P = 0.11$ | 19 (25%) | 29 (39%) | $P = 0.08$ |
| Mean change in total levodopa dose (%) | -0.20 | -3.01 | ^b | -0.4 | -2.3 | ^b |
| Mean change in UPDRS Subscale II (ADL) score, <i>on</i> | -0.39 | -0.87 | ^b | -0.3 | -0.9 | ^b |
| Mean change in UPDRS Subscale II (ADL) score, <i>off</i> | -1.76 | -2.78 | ^b | -1.6 | -2.6 | ^b |
| Mean change in UPDRS Subscale III (motor) score, <i>on</i> | -1.32 | -2.62 | ^b | -1.3 | -3.0 | ^b |
| Patients with increased <i>on</i> time of ≥ 3 hour/day, n (%) | 7 (12%) | 18 (29%) | ^c | 10 (13%) | 19 (25%) | ^c |
| Mean increase in <i>on</i> time (h/day) | 0.77 | 1.63 | ^c | 0.65 | 1.34 | ^c |
| Patients responding ^a , n (%) | 11 (18%) | 21 (34%) | ^c | 13 (17%) | 24 (32%) | ^c |

^aDefined as patients with composite of increased *on* time of ≥ 1 hour/day and moderate/marked improvement on IGA.

^bChanges in levodopa dose and UPDRS scores were reported using descriptive statistics only, and no statistical significance testing was undertaken.

^cExploratory analyses were reported using descriptive statistics only.

PP, per-protocol; APT, all patients treated; IGA, investigator's global assessment; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ADL, Activities of Daily Living.

Conclusione

Nonostante la riammissione in commercio del farmaco da parte dell'EMA, si ritiene che il profilo beneficio/rischio del farmaco resti in gran parte da chiarire. In particolare, lo studio "Switch" è stato condotto su un numero limitato di soggetti (150 pazienti in totale) e le differenze riscontrate tra i due bracci di trattamento non hanno raggiunto la significatività statistica nell'end-point primario; quindi non risulta stabilito il potenziale vantaggio del tolcapone sull'entacapone. Inoltre, lo studio non ha apportato nessuna nuova evidenza in relazione al critico profilo di sicurezza del tolcapone. L'indice terapeutico del tolcapone appare pertanto inferiore a quelle dell'entacapone.

In conclusione, anche in considerazione della recente adozione nel PTR della rasagilina (che si pone come alternativa terapeutica all'entacapone nei pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di fine dose, vedi Scheda CRF), la CRF non raccomanda l'inclusione del tolcapone nel PTR.

Bibliografia

- 1) Lancet. 1998 Apr 25;351(9111):1221-2.
- 2) EMA/11854/04/Final del 29 aprile 2004.
- 3) Mov Disord. 2007 Jan;22(1):14-9.
- 4) EPAR Tasmar <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tasmar/034397en6.pdf>