



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

0530.2016069167

Datum 31 mei 2016
Betreft GVS rapport 16/09 safinamide (Xadago®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2016069167

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 januari 2016 (CIBG-16-1441) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of safinamide (Xadago®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt plaatsing aan in het cluster 0N04BXAO V op bijlage 1A, waarin de COMT-remmer entacapon is opgenomen.

Safinamide is beschikbaar als filmomhulde tablet. Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 50 mg of 100 mg safinamide. Het is een uiterst selectieve en reversibele MAO-B-remmer. In welke mate de niet-dopaminerge effecten bijdragen tot de algemene effecten, is niet vastgesteld

Het is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium. De startdosis is 50 mg per dag, eventueel te verhogen tot 100 mg per dag op grond van de individuele klinische behoefte.

Uitkomst beoordeling

Safinamide filmomhulde tablet kan op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar worden beschouwd met de overige MAO-B-remmers selegiline en rasagiline die reeds zijn opgenomen in het GVS cluster 0N04BDAO V.

Advies

Op grond hiervan adviseren wij u safinamide op te nemen op bijlage 1A in cluster 0N04BDAO V met een standaarddosis van 75 mg.

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd afdeling Zorg

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
31 mei 2016

Onze referentie
2016069167



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 16/09
safinamide (Xadago®)

Datum	23 mei 2016
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015088497
Volgnummer	2016015821
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris commissie geneesmiddelen +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Safinamide (Xadago®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Standaarddosering—9
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 13 januari 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel safinamide (Xadago®).

1.1 **Safinamide (Xadago®)**

Samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 50 mg of 100 mg safinamide. Elke verpakking bevat 30 tabletten.

Geregistreerde indicatie

Voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium.¹

Dosering

De startdosis is 50 mg per dag, eventueel te verhogen tot 100 mg per dag op grond van de individuele klinische behoefte. Als een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd worden ingenomen.¹

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

De fabrikant van safinamide (Xadago®) stelt dat safinamide onderling vervangbaar is met de COMT-remmer entacapon, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande entacaponcluster ON04BXAO V.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van safinamide is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige middelen in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS en die voorgeschreven worden als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa bij patiënten met de ziekte van parkinson die fluctueren tussen het midden- en late stadium:

- MAO-B-remmers
0N04BDAO V: selegiline en rasagiline;
- Dopamine agonisten
0N04BCAO V: bromocriptine, pergolide, pramipexol, ropinirol en rotigotine transdermaal;
- COMT-remmers
0N04BXAO V: entacapon (eerste keus COMT-remmer).

Al eerder is geconcludeerd dat entacapon niet onderling vervangbaar is met de MAO-B remmers of dopamine-agonisten.² De reden daarvoor is dat entacapon wordt toegevoegd aan levodopa, om de omzetting van levodopa te remmen en hierdoor de klaring te vertragen en daarmee de klinische reactie op elke dosis levodopa te versterken. Omdat de MAO-B-remmer safinamide als *add-on* bij levodopa wel een zelfstandige werking heeft, is het indicatiegebied van safinamide groter. Safinamide komt daarom, net als eerder voor de MAO-B-remmer rasagiline werd vastgesteld², niet in aanmerking voor clustering met entacapon.

De groeps-ATC code die door de WHO voor de reversibele MAO-B-remmer safinamide is vastgesteld, is gelijk aan die van de irreversibele MAO-B remmers selegiline en rasagiline die bij de ziekte van Parkinson worden toegepast.³ Voor vergelijking komt daarom, gezien de huidige indeling in het GVS, in eerste instantie het cluster met de overige MAO-B-remmers selegiline en rasagiline in aanmerking (cluster 0N04BDAO V).

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Safinamide is geregistreerd als toevoeging aan levodopa bij patiënten met responsfluctuaties in het midden tot late stadium van de ziekte van Parkinson.¹

De MAO-B-remmers selegiline en rasagiline zijn geregistreerd als monotherapie in het vroege stadium van de ziekte en als een aanvulling naast levodopa in een latere fase van de ziekte van Parkinson bij *end-of-dose* fluctuaties.⁴ Uit meta-analyses van Cochrane blijkt **1)** dat er onvoldoende bewijs is voor neuroprotectieve eigenschappen van MAO-B remmers bij gebruik aan het begin van de behandeling⁵, **2)** dat toepassing van MAO-B remmers als monotherapie in het vroege stadium slechts een beperkt effect heeft⁶ en **3)** dat het gunstige effect van MAO-B-remmers als toevoeging aan levodopatherapie in parkinsonpatiënten met responsfluctuaties in latere stadia van de ziekte klinisch relevant is⁷. De (hoofd)indicatie van de overige MAO-B-remmers selegiline en rasagiline is daarom gelijksoortig aan de

geregistreerde indicatie van safinamide.

Conclusie: Het indicatiegebied van safinamide en de overige MAO-B-remmers is gelijksoortig.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Safinamide is net als de MAO-B-remmers selegiline en rasagiline in een orale toedieningsweg beschikbaar.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Safinamide is net als de MAO-B-remmers selegiline en rasagiline bestemd voor volwassenen.

Conclusie: Safinamide en de overige MAO-B-remmers zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van safinamide ten opzichte van de MAO-B-remmers selegiline en rasagiline. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen, maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

De effectiviteit van safinamide als toevoeging aan levodopa is in twee direct vergelijkende studies en één extensiestudie significant en klinisch relevant beter gebleken dan placebobehandeling op een achtergrond van levodopa.⁸ Ten opzichte van placebo neemt de *on*-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesie met ruim een half uur/dag toe, de *off*-tijd met ruim een half uur/dag af en ook de UPDRS II en III scores verbeterden significant.⁸⁻¹⁰

Middels indirecte vergelijkingen is de effectiviteit van safinamide vergeleken met de effectiviteit van de MAO-B-remmers. Door verschillen in patiëntenpopulaties, doseringsschema's en uitkomstmaten is dit echter lastig. Er is geen bewijs of aanwijzing dat de gunstige effecten van safinamide en de overige MAO-B-remmers – beiden op een achtergrond van levodopa – van elkaar verschillen bij de behandeling van patiënten met responsfluctuaties in de latere stadia van de ziekte van Parkinson.¹¹

Conclusie: Bij patiënten met responsfluctuaties in latere fases van de ziekte van Parkinson komen de gunstige effecten van safinamide overeen met die van de overige MAO-B-remmers, beiden op een achtergrond van levodopa.

Ongunstige effecten

In vergelijking met placebo was de frequentie van ongunstige effecten van safinamide relatief laag. Het meest voorkomende ongunstige effect was dyskinesie. Omdat dyskinesie geassocieerd is met een toename in *on*-tijd en de dyskinesie meestal mild was, acht de EMA de verhoogde incidentie van dyskinesie veroorzaakt door safinamide niet relevant.⁸ Andere vaak voorkomende ongunstige effecten zijn: hoofdpijn, tremor, slaperigheid, cataract, misselijkheid, constipatie, hypotensie, hypertensie, slaperigheid, duizeligheid en vallen.^{1,8}

Ongunstige effecten die ten opzichte van placebo significant toenemen bij behandeling met MAO-B-remmers zijn constipatie, duizeligheid, droge mond, hallucinaties, hypotensie, slapeloosheid, misselijkheid, slaperigheid en overgeven. Er was geen verhoogde kans op dyskinesie (OR=0,94, p=0,86).⁷ Bovenstaande ongunstige effecten worden ook vaak (1-10%) of soms (0,1-1%) ervaren bij gebruik van safinamide.^{1,8}

Conclusie: De ongunstige effecten van safinamide en de overige MAO-B-remmers komen grotendeels overeen.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen safinamide en de overige MAO-B-remmers.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Safinamide (Xadago®) is onderling vervangbaar met de overige MAO-B-remmers selegiline en rasagiline in het GVS cluster 0N04BDAO V.

2.3 Standaarddosering

De voorlopig vastgestelde DDD door de WHO voor safinamide is 75 mg en valt binnen de doseringsrange.³ De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 75 mg.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Safinamide (Xadago®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0N04BDAO V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Safinamide kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0N04BDAO V met de MAO-B-remmers selegiline en rasagiline. De standaarddosis voor safinamide kan worden vastgesteld op 75 mg.

4 Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken (SPC) safinamide (Xadago). 2015;
2. CFH-rapport rasagiline Azilect. 2006;
3. www.whooc.no. 2015;
4. www.farmacotherapeutischkompas.nl. 2016;
5. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD004898.
6. Caslake R, Macleod A, Ives N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD006661.
7. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD007166.
8. European Public Assessment Report (EPAR) safinamide (Xadago). 2014;
9. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Mov Disord 2014;29:229-37.
10. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Mov Disord 2014;29:1273-80.
11. Zorginstituut Nederland. FT-rapport safinamide (Xadago). 2016;



Farmacotherapeutisch rapport safinamide (Xadago®) als adjuvante behandeling naast levodopa alleen of in combinatie met andere antiparkinsonmiddelen bij patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson met responsfluctuaties in het midden en late stadium van de ziekte

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 23 mei 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015088497
Volgnummer	2016015722
Contactpersoon	mevr. drs. J.E. de boer, arts, secretaris commissie geneesmiddelen +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 10
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 13
3	Resultaten 15
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Gunstige effecten 15
3.3	Ongunstige effecten 20
3.4	Ervaring 22
3.5	Toepasbaarheid 22
3.6	Gebruiksgemak 24
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 25
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 27
4.1	Oud advies 27
4.2	Nieuw advies 27
5	Literatuur 29
	Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 31
	Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 35
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 36

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van safinamide bij de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson (PD) als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa (L-dopa) alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen bij patiënten die fluctueren tussen het midden en late stadium. Safinamide is daarbij vergeleken met entacapon, dopamine-agonisten en MAO-B remmers op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson (PD) als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa (L-dopa) alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen bij patiënten die fluctueren tussen het midden en late stadium safinamide een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van entacapon, dopamine-agonisten en MAO-B remmers.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van safinamide.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 mei 2016 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening. De oorzaak ervan is niet bekend, wel dat er erfelijke factoren een rol spelen. Door een geleidelijk verlies van dopaminerge neuronen in de substantia nigra van parkinsonpatiënten ontstaat dopaminerge deficiëntie in de striatale zenuwuiteinden. De motorische ziekteverschijnselen bij de ziekte van Parkinson zijn hier direct aan gecorreleerd.¹

Daarnaast treedt degeneratie van adrenerge, serotonerge en cholinerge neuronen op en worden in de substantia nigra Lewylichaampjes gevonden. Hierdoor ontstaan tijdens het beloop van de ziekte vaak ook niet-motorische, niet-dopaminerge symptomen.¹

1.1.2 Symptomen

De ziekte van Parkinson is een complexe aandoening. De symptomen van de ziekte zijn zeer divers en bovendien kan het klinisch beeld tussen de patiënten zeer variëren. De belangrijkste symptomen worden hieronder weergegeven.

Motorische symptomen

Symptomen die in het algemeen optreden bij meer dan 50-60% vermindering van striatale dopaminerge activiteit zijn: bewegingsarmoede/traagheid (hypo/bradykinesie), rigiditeit en gestoorde houdingsreflexen. Deze fysieke kernsymptomen zijn verantwoordelijk voor de typische parkinsonverschijnselen zoals het maskergelaat, verminderd knipperen van de ogen, de voorover gebogen houding en de afwezigheid van meebewegingen van de armen, micrografie, propulsie, retropulsie, het 'tandradfenomeen', pijn in de spieren en gewrichten. Kwijlen is een gevolg van de verminderde spontane slikbeweging. Bij circa 60% is tremor in rust het eerste symptoom van de ziekte.¹

Cognitieve en sympathische symptomen

De niet-motorische, niet-dopaminerge symptomen betreffen autonome functiestoornissen zoals orthostatische hypotensie, verlies van evenwicht en vallen, obstipatie, blaas- en seksuele klachten.

Tevens kunnen psychische problemen optreden zoals cognitieve stoornissen, overmatige slaperigheid, angst en depressie (bij 30-50%). Bij 40-80% van de parkinsonpatiënten ontstaat in de loop van de ziekte dementie. Als de dementie start voor het verschijnen van de motorische symptomen, spreekt men van Lewylichaampjes-dementie, anders van Parkinson(-disease)-dementie. Met name bij de dementerende parkinsonpatiënten treden ook psychotische verschijnselen op. Verder heeft minstens 70% van de patiënten met de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson een gestoorde of afwezige reukzin.¹

Het hierboven beschreven symptomencomplex kan ook bij andere aandoeningen voorkomen, die worden aangeduid als (atypische) parkinsonismen. Bij parkinsonisme is niet de aanmaak van dopamine verstoord, maar zijn de zenuwcellen in de hersenen beschadigd waardoor ze niet of nauwelijks meer op dopamine reageren. Oorzaken zijn o.a. medicijngebruik of een cerebrovasculair incident.

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

De prevalentie van parkinsonisme – waarvan de ziekte van Parkinson de voornaamste groep uitmaakt – neemt toe met de leeftijd en komt in Nederland bij personen onder de 50 jaar nauwelijks voor.²

In 2011 werd het aantal nieuwe patiënten met een vorm van parkinsonisme – waarvan de ziekte van Parkinson de voornaamste groep uitmaakt – geschat op ongeveer 4.000. In datzelfde jaar was de prevalentie ongeveer 29.000. Zowel de schatting van de prevalentie als incidentie is gebaseerd op huisartsenregistraties (LINH). Daarnaast werd in 2007 geschat dat er ook nog ca. 2.000 patiënten met een vorm van parkinsonisme zijn, die langdurig zijn opgenomen in een verpleeghuis en niet in de huisartsenregistraties zijn meegeteld. De totale prevalentie die hieruit volgt is dan ongeveer 31.000 patiënten.²

Als gevolg van de vergrijzing wordt in de periode tot 2030 een flinke toename van het aantal personen met een vorm van parkinsonisme verwacht.²

1.1.4 Ernst

Het ziekteverloop wordt naar klinisch beeld ingedeeld in vijf verschillende stadia (Hoehn en Yahr). Om het verlies aan kwaliteit van leven veroorzaakt door de Ziekte van Parkinson goed in te schatten, maakte NICE in haar richtlijn een driedeling naar de ernst van de aandoening: de vroege of ongecompliceerde fase, en de latere fases genaamd de gecompliceerde fase en het eindstadium.³ In Tabel 1 is de indeling volgens NICE en Hoehn en Yahr met bijbehorend klinisch beeld en kwaliteit van leven weergegeven.

Tabel 1: Het verloop van de ziekte van Parkinson en bijbehorende klinische beeld en ziektelast

Stadium (Hoehn en Yahr)	Klinisch beeld	Ziektestadium (NICE)	Kwaliteit van leven
I	Unilateraal beeld	Vroege of ongecompliceerde fase	0,5-0,7
II	Bilateraal beeld zonder evenwichtsstoornissen		
III	Bilateraal beeld met evenwichtsstoornissen; de patiënt kan nog zelfstandig functioneren	Gecompliceerde fase	0,3-0,6
IV	Bilateraal beeld met evenwichtsstoornissen; de patiënt heeft dagelijks hulp nodig		
V	Ernstig geïnvalideerde toestand; patiënt is aan stoel/bed gekluisterd en heeft verpleegkundige zorg	Eindstadium	0,1-0,2

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

De antiparkinsonmiddelen die er zijn, zijn alleen gericht op bestrijding van de motorische symptomen. De keuze voor de behandeling is afhankelijk van de fase waarin de patiënt zich bevindt en van individuele patiëntgebonden factoren, zoals de actuele klinische situatie, de ernst van de symptomen en de al aanwezige comorbiditeit.³

In de vroege fase gaat de voorkeur uit naar monotherapie. De strategie die de Nederlandse Vereniging voor Neurologie in haar richtlijn aanraadt is als volgt:

- Biologisch jonge patiënt¹ met een op de voorgrond staande hinderlijke tremor:
 - anticholinergicum of propranolol;
- Biologisch jonge patiënt met een hypokinetisch-rigidesyndroom:
 - Amantidine;
 - Irreversible MAO-B-remmer (selegiline, rasagiline);
 - Non-ergotdopamineagonist (pramipexol, ropinirol);
 - Levodopa (normale afgifte);
- Biologisch oudere patiënt met hypokinetisch rigidesyndroom:
 - Levodopa (normale afgifte).³

Patiënten die behandeld worden met levodopa kunnen in de vroege stadia van de ziekte motorische complicaties ontwikkelen: dyskinesie en het voorspelbaar (te vroeg) terugkeren van de parkinsonsymptomen aan het einde van een doseringsinterval (*end-of dose* of *wearing-off*). Deze voorspelbare motorische complicaties aan het einde van een dosisinterval hangen samen met het tijdstip van inname; ze kunnen worden bestreden door het constant houden van de levodopaspiegel, bijvoorbeeld door het doseringsschema aan te passen (een extra dosering toepassen of een preparaat met gereguleerde afgifte). Het optreden van *wearing off* kan volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie³ verder worden verminderd door adjuvante therapie met (non-ergot)dopamine-agonisten, COMT-remmers (entacapon) of irreversibele MAO-B-remmers. Hierbij moet de dosering levodopa meestal worden verlaagd om dyskinesieën te voorkomen. Dyskinesieën zijn ook te voorkomen door amantadine aan de behandeling met levodopa toe te voegen.³

Na verloop van tijd worden de responsfluctuaties onvoorspelbaar. Pas als onvoorspelbare responsfluctuaties onvoldoende te behandelen zijn met een snel oplosbaar levodopa-preparaat, apomorfine-injectie of adjuvante therapie met een dopamineagonist, irreversibele MAO-B-remmer of COMT-remmer is een drietal behandelingen mogelijk:

- Subcutane toediening van apomorfine;
- Intraduodenale levodopa/carbidopa-therapie;
- Deep brain stimulation.³

1.1.6 *Safinamide (Xadago®) filmomhulde tablet voor oraal gebruik*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Bij de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij patiënten die fluctueren tussen het midden en late stadium.⁴

1.1.6.2 Dosering

De startdosis is 50 mg per dag, eventueel te verhogen tot 100 mg per dag op grond van de individuele klinische behoefte. Als een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd worden ingenomen.⁴

¹ De Nederlandse Vereniging voor Neurologie kiest in haar richtlijn bewust voor het begrip biologische leeftijd, aangezien het hanteren van een absolute leeftijdsgrens op grond van de beschikbare literatuur niet te onderbouwen is. Bovendien zouden andere factoren dan kalenderleeftijd de belangrijkste rol in de keuze moeten spelen. 'Biologische oudere' patiënten hebben naar het oordeel van de specialist een hoger risico op bijwerkingen vanwege de aanwezigheid van cognitieve stoornissen, psychotische verschijnselen, impulscontrolestoornissen, ernstige autonome dysfunctie, of significante comorbiditeit dan wel polyfarmacie met een verhoogde kans op interacties. Deze risicofactoren ontbreken bij de 'biologisch jonge' patiënten.³

1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**
Safinamide is een uiterst selectieve en reversibele MAO-B-remmer, die tot een stijging van extracellulaire gehalten van dopamine in het striatum leidt. Safinamide is geassocieerd met toestandsafhankelijke blokkering van de potentiaalgevoelige natriumkanalen (NA⁺) en modulering van de gestimuleerde afgifte van glutamaat. In welke mate de niet-dopaminerge effecten bijdragen tot de algemene effecten, is niet vastgesteld.⁴

1.1.6.4 **Bijzonderheden**
Toepassing van safinamide als *add-on* bij een dopamine-agonist in de vroege fase van de ziekte van Parkinson is door de CHMP afgekeurd wegens onvoldoende effect.⁵

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 **Vraagstelling**
Wat is de therapeutische waarde van safinamide (Xadago®) bij de behandeling van idiopathische ziekte van Parkinson als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij volwassenen met responsfluctuaties in het midden tot late stadium van de ziekte vergeleken met dopamine-agonisten, MAO-remmers en COMT-remmers?

1.2.2 **Patiëntenpopulatie**
Volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson die een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson gebruiken en fluctueren tussen het midden- en late stadium.

1.2.3 **Interventie**
Oraal safinamide (Xadago®), filmomhulde tabletten, als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson.

1.2.4 **Behandeling waarmee wordt vergeleken**
De vergelijking vindt plaats met medicijnen die net als de reversibele MAO-B-remmer safinamide bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson in de latere fases (midden en late stadium) gecombineerd worden met levodopa:³

- Irreversibele MAO-B-remmers (selegiline en rasagiline);
- COMT-remmers (entacapon);
- Non-ergotdopamine-agonisten (pramipexol en ropinirol).

1.2.5 **Relevante uitkomstmaten**
De CHMP noemt de subschalen UPDRS II (ADL: algemene dagelijkse levensverrichtingen) en UPDRS III (motorisch functioneren) van de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) geaccepteerde en gevalideerde schalen voor het meten van het effect van een behandeling op de verbetering van de motorische stoornissen bij de ziekte van Parkinson.⁶

Wanneer *off-* of *on-*tijd de primaire uitkomstmaat is, dient duidelijk gedefinieerd te zijn wat men onder *off-* en *on-*tijd verstaat. Ook moet duidelijk zijn in hoeverre sprake is van dyskinesie tijdens de *on-*tijd. Patiënten die overgaan van *off* naar *on* met dyskinesiën moeten aangeven of ze dit een verbetering vinden of niet.⁶

Bij onderzoek naar motorisch functioneren en *off-* of *on-*tijd met of zonder dyskinesie raadt de CHMP zelfevaluatie door de patiënt aan met behulp van een dagboek. Indien mogelijk dient men scores voor *off-* en *on-*perioden apart te

meten.⁶

Tijdens de trial moeten levodopa en andere relevante 'achtergrond' medicatie constant blijven. Indien verlaging van levodopa toch noodzakelijk is, moet men dit registreren, zodat zeker is dat de behandel-effecten niet veroorzaakt zijn door dosisverlaging van levodopa.⁶

1.2.6 Relevante follow-up duur

Bij patiënten met motorische responsfluctuaties die het te onderzoeken medicijn samen met levodopa en eventueel andere medicatie krijgen, moet de studieduur ten minste drie maanden zijn (12 weken). Deze 3 maanden omvatten enkel de behandelduur en zijn dus exclusief de titratiefase.⁶

1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken

Gerandomiseerd en dubbel-geblindeerd onderzoek met controlegroepen met placebo en de standaard medicamenteuze behandelingen dopamine-agonisten, MAO-B-remmers of COMT-remmers als toevoeging aan levodopa is gewenst om de therapeutische (meer)waarde van safinamide als toevoeging aan levodopa bij patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson met responsfluctuaties in het midden tot late stadium van de ziekte te bepalen. Controle met placebo dient om het behandel-effect te onderscheiden van spontane fluctuaties. Gerandomiseerd, gecontroleerd en geblindeerd onderzoek lijkt haalbaar.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier⁴ en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA)⁵.

Er is een literatuursearch met de volgende zoektermen verricht:

("Parkinson Disease"[Mesh]) AND ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) AND ("Antiparkinson Agents"[Mesh]) AND (levodopa OR l-dopa) AND (selegiline OR rasagiline OR entacapone OR safinamide OR pramipexole OR ropinirole)

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is op 22 februari 2016 doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 1 januari 2007 tot en met 22 februari 2016.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson met responsfluctuaties in het midden tot late stadium van de ziekte: NICE, Scottish Medicines Consortium, IQWiG, EuNetHTA.

De website van de volgende organisatie is gescreend betreffende richtlijnen voor idiopathische ziekte van Parkinson bij patiënten met responsfluctuaties in het midden tot late stadium van de ziekte: Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Klinisch onderzoek met als uitkomstmaat *off*-tijd, *on*-tijd met en zonder dyskinesie of verbetering van de motorische stoornissen gemeten met UPDRS II en III en een follow-upduur van minimaal drie maanden (tenzij behandeling eerder gestaakt is vanwege bijwerkingen);
- 3) Omdat er een Cochrane analyse is gevonden waarbij alle placebogecontroleerde studies t/m 2008 waarmee de drie groepen middelen waarmee safinamide vergeleken wordt zijn opgenomen, is ervoor gekozen om alleen studies die na die datum zijn gepubliceerd te includeren.⁷ Voor de zekerheid wordt een publicatiedatumgrens van 1 januari 2007 aangehouden.

Exclusie

- 1) Congresbijdragen (abstracts);
- 2) Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De EPAR⁵ en SmPC⁴ zijn bij voorbaat geïncludeerd. Gescreende websites leverden twee richtlijnen op. De literatuursearches in Medline en de Cochrane Library leverden in totaal 104 hits op, waarvan zes voldeden aan de primaire inclusiecriteria. Tevens is de *SETTLE studie*, die beschreven wordt in de EPAR, waarin de effectiviteit van safinamide is onderzocht aan de lijst met geïncludeerde studies toegevoegd.⁵

De kenmerken van de zes geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. Zes geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Safinamide: *Studie 016*⁸ (+*Extensiestudie 018*⁹) en *SETTLE studie*⁵

De werkzaamheid van safinamide als adjuvante behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een midden- tot laat stadium met motorische fluctuaties die op dat moment levodopa alleen of in combinatie met andere medicijnen voor de ziekte van Parkinson ontvingen, werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met een follow-up duur van 24 weken: de *SETTLE studie* (N=549) en *Studie 016* (N=669).^{5,8}

In de *SETTLE studie* startte de patiënt met een dosering van 50 mg safinamide per dag welke op dag 14 verhoogd werd tot 100 mg/dag, indien de patiënt dit verdroeg. In week 24 gebruikte ca. 80% de 100 mg dosis.⁵

In *Studie 016* waren er twee safinamidegroepen: 50 mg/dag en 100 mg/dag.⁸

Het primaire eindpunt van beide studies was de verandering in dagelijkse *on*-tijd ten opzichte van baseline zonder hinderlijke dyskinesie.

Resultaten (zie Tabel 2)

In beide studies nam na 24 weken de gemiddelde *on*-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesieën in vergelijking met placebo significant sterker toe in de safinamidegroepen. In *Studie 016* nam de *on*-tijd in de 50 mg/dag groep per dag toe met 0,51 uur en in de 100 mg/dag groep met 0,55 uur. In de *SETTLE studie* nam de *on*-tijd toe met 0,96 uur/dag.

Ook nam in beide studies de gemiddelde *off*-tijd in de safinamidegroepen significant sterker af dan in de placebogroep. Het verschil ten opzichte van placebo was in *studie 016* in beide safinamidegroepen -0,6 uur/dag en in de *SETTLE studie*: -1,03 uur/dag.^{5,8}

Er werd in beide studies voor safinamide ten opzichte van placebo een lichte verbetering (statistisch significant) gevonden van de UPDRS III scores tijdens de *on*-tijd.

Er werden geen significante verschillen in verbetering van de UPDRS II score gevonden tijdens de *on*-tijd ten opzichte van placebo, uitgezonderd in de 100 mg/dag safinamide-arm in *Studie 016*: -1,0 punt.⁸

Van de in totaal 669 patiënten uit *Studie 016* namen 544 patiënten ook deel aan (*Extensie*)studie *018*. Het primaire eindpunt was verandering in *dyskinesia rating scale* (DRS)-score tijdens *on*-tijd. Aan het einde van de twee jaar durende dubbelblinde behandelingsperiode verschilden veranderingen in DRS-scores niet tussen safinamide en placebo. *On*-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesieën bleef wel significant verschillend en vergelijkbaar met hetgeen gevonden in de 24 weken durende *016*-studie.⁹

Meta-analyse: dopamine-agonisten vs COMT-remmers vs MAO-B-remmers⁷

De Cochrane meta-analyse geeft een overzicht van de alle tot dan toe gepubliceerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies die oraal toegediende dopamine-agonisten (pramipexol, bromocriptine, cabergoline, ropinirol en pergolide), COMT-remmers (entacapon en tolcapon) of MAO-B-remmers (rasagiline en selegiline) met placebo vergelijken in patiënten met de ziekte van Parkinson met motorfluctuaties die al worden behandeld met levodopa. In totaal werden 7590 patiënten afkomstig uit 44 studies in de analyse geïnccludeerd. De follow-up duur van de verschillende studies lag tussen de vier weken en twee jaar.

Dopamine-agonisten lijken effectiever in het verminderen van de *off*-tijd: dopamine-agonisten -1,54 uur/dag, COMT-remmers -0,83 uur/dag en MAO-B-remmers -0,93 uu/dag. Dit geldt eveneens voor de UPDRS II: dopamine-agonisten -2,05 punten, COMT-remmers -0,91 punten en MAO-B-remmers niet bepaald; en UPDRS III scores: dopamine-agonisten -4,86 punten, COMT-remmers -2,02 punten en MAO-B-remmers -2,90 punten. Ook nam de levodopadosering sterker af bij gebruik van dopamine-agonisten: namelijk met -116,03 mg/dag versus COMT-remmers -52,07 mg/dag en MAO-B-remmers -29,11 mg/dag (zie tabel 2).

Rasagiline: Zhang et al., 2013¹⁰

Het effect van de MAO-B-remmer rasagiline (1 mg/dag) als toevoeging aan levodopa met of zonder andere antiparkinsonmiddelen werd onderzocht in een gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie (N=244). De follow-up duur was 12 weken. De gunstige effecten op *off*-tijd en UPDRS-III scores komen overeen met de effecten die gevonden werden voor MAO-B-remmers in de meta-analyse. UPDRS-II scores waren voor MAO-B-remmers niet gemeten in de meta-analyse. De door rasagiline geïnduceerde daling in UPDRS-II score ten opzichte van placebo is echter vergelijkbaar met de daling die gevonden werd voor dopamine-agonisten en COMT-remmers in de meta-analyse⁷ (zie tabel 2).

Ropinirol: Mizuno et al., 2007¹¹

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd gedurende 16 weken de effectiviteit van de non-ergotdopamine-agonist ropinirol (0,75-15,0 mg/dag) als adjuvante therapie aan levodopa onderzocht (N=243). De gunstige effecten op UPDRS-II en UPDRS-III scores wijzen dezelfde kant op als gevonden voor de dopamine-agonisten in de meta-analyse⁷ (zie tabel 2).

Tabel 2: Gunstige effecten van safinamide in vergelijking met dopamine-agonisten, COMT-remmers en MAO-B-remmers

	SETTLE studie ⁵	Studie 016 ⁸		(Extensie)studie 018 ⁹	
	safinamide 50/100 mg/dag	safinamide 50 mg/dag	safinamide 100 mg/dag	safinamide 50 mg/dag	safinamide 100 mg/dag
Verandering in on-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesie t.o.v. placebo (uur/dag)	+0,96 (95%-BI: 0,56 – 1,37) P<0,001	+0,51 (95%-BI: 0,07 – 0,94) P=0,022	+0,55 (95%-BI: 0,12 – 0,99) P=0,013	+0,67 (95%-BI: 0,23 – 1,11) P=0,003	+0,83 (95%-BI: 0,39 – 1,27) P<0,001
Verandering in off-tijd t.o.v. placebo	-1,03 (95%-BI: -1,40 – -0,67) P<0,001	-0,6 (95%-BI: -0,9 – -0,2) P=0,004	-0,6 (95%-BI: -1,0 – 0,2) P=0,003	-0,62 (95%-BI: -0,98 – -0,25) P=0,001	-0,75 (95%-BI: -1,11 – -0,38) P<0,001
Verandering in UPDRS-II score t.o.v. placebo		-0,5 (95%-BI: -1,2 – 0,2) N.S. ON	-1,0 (95%-BI: -1,7 – -0,3) P=0,006 ON	-0,52 (95%-BI: -1,29 – 0,25) ⁵ N.S. N.B.	-1,06 (95%-BI: -1,83 – -0,29) ⁵ P<0,05 N.B.
Verandering in UPDRS-III score t.o.v. placebo		-1,8 (95%-BI: -3,3 – -0,4) P=0,014 ON	-2,6 (95%-BI: -4,1 – -1,1) P<0,001 ON	-1,05 (95%-BI: -2,58 – 0,48) ⁵ N.S. N.B.	-2,13 (95%-BI: -3,65 – -0,60) ⁵ P<0,05 N.B.
Verandering in levodopadosis t.o.v. placebo		-0,71% (95%-BI: -0,3 – 0,0) N.S. L.D.S.	-1,09% (95%-BI: -0,2 – 0,0) N.S. L.D.S.	-5,7% L.D.A.	-7,0% L.D.A.

Vervolg tabel 2: Gunstige effecten van safinamide in vergelijking met dopamine-agonisten, COMT-remmers en MAO-B-remmers

	Cochrane review ⁷			Zhang et al. (2013) ¹⁰	Mizuno et al. (2007) ¹¹
	dopamine-agonist	COMT-remmer	MAO-B-remmer	MAO-B-remmer rasagiline 1 mg/dag	Dopamineagonist ropinirol 0,75-15,0 mg/dag
Verandering in on-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesie t.o.v. placebo (uur/dag)					
Verandering in off-tijd t.o.v. placebo	-1,54 (95%-BI: -1,83 — -1,26) ^a P<0,001	-0,83 (95%-BI: -1,04 — -0,62) P<0,001	-0,93 (95%-BI: -1,25 — -0,62) P<0,001	-1,06 P<0,001	
Verandering in UPDRS-II score t.o.v. placebo	-2,05 (95%-BI: -2,58 — -1,51) ^b P<0,001 N.B.	-0,91 (95%-BI: -1,30 — -0,52) P<0,001 N.B.	n.v.t. ^c	-1,85 P<0,001 N.B.	-1,75 (95%-BI: -0,82 — -2,68) P<0,001
Verandering in UPDRS-III score t.o.v. placebo	-4,86 (95%-BI: -5,90 — -3,82) ^b P<0,001 N.B.	-2,02 (95%-BI: -2,68 — -1,37) P<0,001 N.B.	-2,90 (95%-BI: -4,29 — -1,51) ^d P<0,001 N.B.	-2,04 P<0,001 N.B.	-5,0 (95%-BI: -2,9 — -7,1) P<0,001 ON
Verandering in levodopadosis t.o.v. placebo	-116,03 mg/dag (95%-BI: -134,45 — -97,61) ^e P<0,001 L.D.A.	-52,07 mg/dag (95%-BI: -61,09 — -43,05) P<0,001 L.D.A.	-29,11 mg/dag (95%-BI: -43,18 — -15,04) P<0,001 L.D.A.	-7,05 mg/dag N.S. L.D.O.	L.D.S.

a) Dopamine-agonisten reduceren de off-tijd significant sterker dan COMT- en MAO-B-remmers ($p < 0,001$); **b)** Dopamine-agonisten verbeteren de UPDRS II en III-score significant sterker dan dat COMT- en MAO-B-remmers dat doen ($p < 0,001$); **c)** Er was geen studie met MAO-B-remmers waarin UPDRS-II data werd gerapporteerd; **d)** Er was slechts één studie met MAO-B-remmers waarin UPDRS-III data werd gerapporteerd; **e)** Dopamine-agonisten leiden tot een significant sterkere reductie in gemiddelde dagelijkse levodopadosis dan COMT- en MAO-B-remmers ($p < 0,001$).

L.D.A.: De levodopadosis mocht tijdens de studie aangepast worden; **L.D.O.:** Het is onbekend of de levodopadosis tijdens de studie aangepast mocht worden; **L.D.S.:** De levodopadosis diende zoveel mogelijk stabiel te blijven; **N.S.:** niet significant; **N.B.:** niet bekend of UPDRS werd gemeten tijdens on- of off-tijd; **ON:** gemeten tijdens on-tijd; **OFF:** gemeten tijdens off-tijd.

3.2.2

Discussie

Uit de klinische studies blijkt duidelijk dat een zes maanden durende safinamidebehandeling significant effectiever is dan placebo, beiden op een achtergrond van levodopa. Ten opzichte van placebo neemt de *on*-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesieën met ruim een half uur/dag toe, de *off*-tijd met ruim een half uur/dag af^{5,8} en ook de motorische symptomen (UPDRS II en III scores) verbeterden.⁸ Volgens de EMA zijn deze statistisch significante verschillen ook klinisch relevant. Bovendien is een dosis-respons relatie aangetoond.⁵ Beide studies zijn goed uitgevoerd en voldoen aan de eisen die de CHMP stelt aan studies die de effectiviteit bepalen van antiparkinsonmiddelen op een achtergrond van levodopa bij patiënten met responsfluctuaties (zie ook 1.2.5. t/m 1.2.7. in dit rapport).⁶ Tijdens de studie was de verandering in levodopa niet groot, en deze lijkt de resultaten niet te hebben beïnvloed.⁵ Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de gunstige effecten op *on*-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesieën na twee jaar safinamidebehandeling blijven aanhouden.⁹ Hierbij moet opgemerkt worden dat enkel de meest gunstige patiënten van *Studie 016* deelnamen aan (*Extensie*)studie *018*. Patiënten die klinisch significante ongunstige effecten ervoeren of klinisch significante verslechtering in motorische symptomen vertoonden, werden geëxcludeerd.⁹ De kans dat de resultaten van de extensiestudie te positief uitvallen is hierdoor aanwezig. Het primaire eindpunt verandering in DRS-scores werd echter niet gehaald.⁹ Dit is te verklaren door een relatief lage gemiddelde DRS-score bij baseline.

Doordat safinamide in de studies enkel met placebo vergeleken is en niet met andere antiparkinsonmiddelen, is het Zorginstituut voor de beoordeling aangewezen op indirecte vergelijkingen. Indirect studies vergelijken binnen deze patiëntenpopulatie is echter lastig. De ziekte van Parkinson is een complexe aandoening en kleine verschillen in onderzoekspopulaties, doseringsschema's en uitkomstmaten kunnen al verschillen in uitkomsten tussen de verschillende antiparkinsonmiddelen veroorzaken.⁷ Denk bijvoorbeeld aan het meten van UPDRS-scores tijdens *on*- of *off*-tijd en het wel of niet aanpassen van de levodopadosis tijdens het onderzoek.

De gunstige effecten van safinamide wezen dezelfde kant op als de effecten die werden gevonden voor de overige MAO-B-remmers en COMT-remmers in de meta-analyse⁷ en voor de MAO-B-remmer rasagiline¹⁰. De gunstige effecten van dopamine-agonisten lijken groter. Door verschillen in onderzoekspopulaties, doseringsschema's en uitkomstmaten is het echter moeilijk vast te stellen of de geneesmiddelen uit de verschillende geneesmiddelklassen daadwerkelijk even effectief zijn. De enige manier om hier achter te komen is door de verschillende antiparkinsonmiddelen direct met elkaar te vergelijken. Dit is ook wat de auteurs van de Cochrane review adviseren. Zij waarschuwen dat de gemaakte vergelijkingen in de Cochrane review – waaruit blijkt dat dopamine-agonisten effectiever zijn dan MAO-B-remmers en COMT-remmers – voorzichtig dienen te worden geïnterpreteerd en raden aan om per patiënt te bekijken welke adjuvante behandeling het meest geschikt is.⁷ Desondanks lijken de gunstige effecten van safinamide qua grootte meer op de gunstige effecten van de overige MAO-B-remmers en COMT-remmers dan op de gunstige effecten van dopamine-agonisten.

3.2.3

Conclusie

Adjuvante behandeling met safinamide op een achtergrond van levodopa is effectief in de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson in het midden- tot late stadium met responsfluctuaties. Indirecte vergelijkingen suggereren dat safinamide minder effectief is dan dopamine-agonisten, maar even effectief als COMT- en de overige MAO-B-remmers. Directe vergelijkingen tussen safinamide, dopamine-

agonisten, overige MAO-B-remmers en COMT-remmers op een achtergrond van levodopa zijn noodzakelijk om dit laatste met zekerheid te kunnen vaststellen.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie

Safinamide

De veiligheid van safinamide als toevoeging aan levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson met responsfluctuaties in het midden- tot late stadium werd onderzocht bij 1036 patiënten.² Hiervan werd 71% minimaal 1 jaar blootgesteld aan safinamide en 16% langer dan 4 jaar. Bij langere behandeling nam de incidentie van ongunstige effecten af en er was geen sprake van ongunstige effecten die pas optraden bij langdurig behandelen.⁵

In vergelijking met placebo waren de ongunstige effecten van safinamide relatief laag. Toch leidt safinamidebehandeling (50 mg en 100 mg) – net als placebobehandeling – in meer dan 75% van de gevallen tot ongunstige effecten en staakte meer dan 5% van de patiënten de behandeling vanwege deze ongunstige effecten.⁵

Volgens de EPAR komen ongunstige effecten in het zenuwstelsel het meest voor (>40%). Daarvan was dyskinesie de vaakst voorkomende. In de meeste gevallen was deze mild. Andere vaak voorkomende ongunstige effecten zijn: hoofdpijn, tremor, slaperigheid, cataract, misselijkheid, constipatie, hypotensie en hypertensie (zie tabel 3).^{4,5} In de SPC worden ook slaperigheid, duizeligheid en vallen genoemd als vaak voorkomende ongunstige effecten.⁴ Safinamide was niet geassocieerd met een toename in impulsief-compulsief gedrag.⁵

Tabel 3: De meest voorkomende ongunstige effecten van safinamide in combinatie met levodopa

	50 mg/dag safinamide	100 mg/dag safinamide	placebo
Staken vanwege ongunstige effecten	9,1%	6,1%	5,4%
Afwijkingen van het zenuwstelsel:	59,7%	42,3%	37,8%
- dyskinesie	31,3%	20,7%	12,9%
- hoofdpijn	8,6%	6,7%	6,2%
- tremor	5,8%	1,5%	3,6%
Andere vaakvoorkomende ongunstige effecten:			
- slaperigheid	8,6%	5,2%	4,0%
- cataract	14,0%	6,3%	6,4%
- misselijkheid	4,1%	6,5%	4,8%
- constipatie	8,2%	6,1%	5,0%
- hypotensie	2,5%	0,6%	1,6%
- hypertensie	8,2%	4,8%	3,8%

Bij 12-14,0% van de patiënten die met safinamide (50 of 100 mg/dag) of placebo behandeld werden, trad een ernstig ongunstig effect op. Ernstige ongunstige

² De veiligheid van safinamide is zowel onderzocht bij parkinsonpatiënten in het vroege stadium (als toevoeging aan een dopamine-agonist) als in het late stadium (als toevoeging aan levodopa). Aangezien safinamide alleen voor die laatste patiëntengroep in Europa geregistreerd is, richt dit rapport zich bij de ongunstige effecten enkel op de ongunstige effecten die bij die specifieke patiëntengroep gevonden werden.

effecten die bij meer dan drie safinamidebehandelde patiënten optraden waren vallen (1,5%), de ziekte van Parkinson (0,7%), sepsis (0,6%), cataract (0,6%), anemie (0,6%), bovenbeenfractuur (0,4%), cataractoperatie (0,4%) en myocardinfarct (0,4%).⁵ De vraag is of deze ernstige ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de behandeling.

De verwachte symptomen bij een overdosis safinamide komen overeen met symptomen van een te hoge MAO-B-remming (toename van het dopaminegehalte): o.a. hypertensie, orthostatische hypotensie, hallucinaties, agitatie, misselijkheid, braken en dyskinesie.⁴

Meta-analyse: ongunstige effecten dopamine-agonisten vs COMT-remmers vs MAO-B-remmers⁷

Adjuvante behandeling met dopamineagonisten, COMT-remmers of MAO-B-remmers leidt tot een significante toename in incidentie van ongunstige effecten (OR=1,67, $p<0,001$). Constipatie, duizeligheid, droge mond, hallucinaties, hypotensie, slapeloosheid, misselijkheid, slaperigheid en overgeven neemt ten opzichte van placebo toe in alle drie de adjuvante behandelgroepen. Verkleuring van de urine nam ook significant toe met adjuvante therapie, maar dit ongunstige effect werd alleen gerapporteerd in COMT-studies.⁷ Bovenstaande ongunstige effecten worden met uitzondering van verkleuring van de urine ook vaak (1-10%) of soms (0,1-1%) ervaren bij gebruik van safinamide.^{4,5}

Ongunstige effecten lijken vaker voor te komen bij gebruik van dopamine-agonisten (OR=1,52, $p<0,001$) of COMT-remmers (OR=2,00, $p<0,001$) dan bij MAO-B-remmers (OR=1,32, niet significant) ($p=0,07$). De enige twee ongunstige effecten waarvoor bewijs was voor een verschil tussen geneesmiddelklassen waren dyskinesie en diarree. Dyskinesie komt significant vaker voor bij dopamine-agonisten (OR=2,70, $p<0,001$) en COMT-remmers (OR=2,50, $p<0,001$), terwijl MAO-B-remmers niet verschilden van placebo (OR=0,94, niet significant) ($p=0,009$). Diarree trad vaker op bij gebruik van een COMT-remmer (OR=2,34, $p<0,001$), dan bij gebruik van een dopamineagonist (OR=0,84, niet significant) of MAO-B-remmer (OR=0,39, niet significant) ($p=0,006$).⁷ Volgens de SPC van safinamide komt dyskinesie vaak (1-10%) en diarree soms (0,1-1%) voor.⁴

Elk middel in de verschillende geneesmiddelklassen kent tevens zijn eigen, productspecifieke ongunstige effecten. Deze zijn te vinden in de 1B-teksten.^{1,12}

3.3.2

Discussie

De EMA noemt de verhoogde incidentie van dyskinesie veroorzaakt door safinamide ten opzichte van placebo niet relevant, aangezien dyskinesie geassocieerd is met een toename in *on*-tijd en de dyskinesie meestal mild was. De effectiviteitsdata bevestigen bovendien dat de incidentie van hinderlijke dyskinesie laag was en niet verschilde tussen de verschillende onderzoeksarmen.⁵

Patiënten die deelnamen aan de onderzoeken waren relatief gezonde patiënten met de ziekte van Parkinson. Er zijn maar weinig ouderen opgenomen in de trials, terwijl met toenemende leeftijd de kans op safinamide-geïnduceerde ongunstige effecten toeneemt. De EMA noemt dit een groot gemis en geeft aan dat dit in de toekomst verder uitgezocht moet worden.⁵

Safinamide gaat net als de andere antiparkinsonmiddelen gepaard met veel ongunstige effecten. Gezien de ernst van de aandoening is dit acceptabel. Een groot deel van de ongunstige effecten van de verschillende antiparkinsonmiddelen komt vanwege de dopaminerge werking overeen. Toch lijken deze bij gebruik van

dopamine-agonisten en COMT-remmers vaker voor te komen dan bij gebruik van MAO-B-remmers⁷ en safinamide. Omdat per patiënt bekeken moet worden welke behandeling het meest geschikt is, is er geen duidelijke voorkeur voor een van de middelen.⁷

3.3.3

Conclusie

De ongunstige effecten van safinamide lijken grotendeels vergelijkbaar met die van de dopamine-agonisten, COMT-remmers en overige MAO-B-remmers. Ongunstige effecten lijken echter vaker voor te komen bij gebruik van dopamine-agonisten en COMT-remmers dan bij gebruik van safinamide en de andere MAO-B-remmers. Omdat per patiënt bekeken dient te worden welke behandeling het meest geschikt is, leiden de frequentieverschillen in ongunstige effecten niet tot een duidelijke voorkeur. Speciale aandacht is nodig voor het optreden van ongunstige effecten bij patiënten ouder dan 75 jaar.

3.4

Ervaring

De ervaring met safinamide (Xadago®) is beperkt. Dit middel is sinds februari 2015 in Europa geregistreerd. De ervaring met de andere antiparkinsonmiddelen is ruim. De MAO-B-remmers selegiline en rasagiline zijn sinds respectievelijk 1989 en 2005 in de handel en de COMT-remmer entacapon sinds 1998. De dopamine-agonisten pramipexol en ropinirol zijn sinds respectievelijk 1997 en 1996 geregistreerd.

De ervaring met safinamide, selegiline, rasagiline, entacapon, pramipexol en ropinirol is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met safinamide vergeleken met selegiline, rasagiline, entacapon, pramipexol en ropinirol

	<i>safinamide</i>	<i>MAO-B-remmers (selegiline en rasagiline) COMT-remmer (entacapon) Dopamine-agonisten (pramipexol en ropinirol)</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	Safinamide (2015)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		selegiline (1989) rasagiline (2005) entacapon (1998) pramipexol (1997) ropinirol (1996)

3.4.1

Conclusie

De ervaring met safinamide is beperkt. De ervaring met selegiline, rasagiline, entacapon, pramipexol en ropinirol is ruim.

3.5

Toepasbaarheid

In dit hoofdstuk concentreert Zorginstituut Nederland zich op de relevante verschillen. Uitgebreide informatie over de verschillende geneesmiddelen is te

vinden in de verschillende SMPC's.¹²

Contra-indicaties

Safinamide⁴

- Ernstig verminderde leverfunctie. Bij matig verminderde leverfunctie wordt de lagere dosis van 50 mg/dag aanbevolen.
- Patiënten met een oftalmologische voorgeschiedenis.

MAO-B-remmers (selegiline en rasagiline)¹

- Ernstige leverinsufficiëntie.
- *Selegiline*: Bij maag- of duodenumulcus en ernstige nierinsufficiëntie. Vanwege de theoretisch niet uit te sluiten sympathicomimetische werking is gebruik bij bv patiënten met hypertensie en neiging tot aritmie, hyperthyroïdie gecontraïndiceerd.

Entacapon¹

- Leverinsufficiëntie, feochromocytoom, maligne antipsychoticasyndroom of een niet traumatische rhabdomyolyse in de anamnese

Dopamine-agonisten (pramipexol en ropinirol)¹

- *Pramipexol*: Geen contra-indicaties.
- *Ropinirol*: Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse. Leverinsufficiëntie.

Specifieke groepen

Safinamide⁴

Er is beperkte ervaring met bij patiënten ouder dan 75 jaar.

MAO-B-remmers¹

Geen specifieke groepen.

Entacapon¹

Geen specifieke groepen.

Dopamine-agonisten (pramipexol en ropinirol)¹

- *Pramipexol*: Geen specifieke groepen.
- *Ropinirol*: Bij ouderen is de klaring van ropinirol met circa 15% verminderd.

Interacties

Safinamide⁴

- Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers of pethidine is gecontra-indiceerd.
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met sympathicomimetica.
- Gelijktijdig gebruik met fluoxetine of fluvoxamine moet vermeden worden. Antidepressiva mogen alleen in de laagst noodzakelijke dosis toegevoegd worden.
- Tussen de toediening van safinamide en geneesmiddelen die BCRP-substraten zijn een tijdsinterval van 5 uur aanhouden.

MAO-B-remmers (selegiline en rasagiline)¹

- Niet gelijktijdig gebruiken met MAO-remmers, pethidine, sympathicomimetica, dextromethorfan, en de antidepressiva fluoxetine of fluvoxamine. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere antidepressiva.

- *Rasagiline*: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP1A2 remmers, omdat deze de rasagilinespiegels verlagen. Gelijktijdig gebruik met entacapon verhoogt de klaring met 28%.

- *Selegiline*: Parasympatholytica en amantadine kunnen de bijwerkingen versterken. Gelijktijdig gebruik van centraal dempende stoffen en alcohol wordt ontraden.

COMT-remmer (entacapon)¹

- Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers is gecontra-indiceerd.
- Entacapon is een CYP2C9-remmer; voorzichtigheid is geboden bij middelen die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd.
- Bij combinatie met ijzer een toedienings-interval van ten minste 2-3 uur aanhouden, omdat niet-resorbeerbare complexen kunnen worden gevormd.

Dopamine-agonist (pramipexol en ropinirol)¹

- *Pramipexol*: Gelijktijdig gebruik van antipsychotica vermijden. Middelen die de renale tubulaire secretie afremmen of worden uitgescheiden via dit systeem, kunnen interfereren met pramipexol.
- *Ropinirol*: Dosisaanpassing kan nodig zijn bij gelijktijdig gebruik van CYP1A2-remmers en bij starten of stoppen met roken. Behandeling met ciprofloxacine of hoge doses oestrogenen kan de ropinirol-plasmaconcentratie verhogen. Het effect van antihypertensiva kan worden versterkt. Bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten de INR verscherpt controleren.

Waarschuwingen en voorzorgen

Safinamide⁴

- Kans op retinadegeneratie bij oftalmologische voorgeschiedenis.
- Letten op impulscontrolesymptomen, want gemeld bij MAO-remmers.
- Safinamide versterkt de bijwerkingen van levodopa: dyskinesie.

MAO-B-remmers (selegiline en rasagiline)¹

- *Rasagiline*: Vanwege het mogelijk vergrote risico op melanomen dient een gespecialiseerde arts verdachte huidlaesies te bekijken.

Entacapon¹

- Voorzichtigheid is geboden bij ischemische hartziekte.

Dopamine-agonisten (pramipexol en ropinirol)¹

- *Pramipexol*: Regelmatig of wanneer zich afwijkingen in het zicht voordoen de oogfunctie controleren.
- *Ropinirol*: Vooral bij aanvang van de therapie bloeddruk en cardiovasculaire aandoeningen controleren.

3.5.1

Discussie

Omdat bij knaagdieren na herhaalde toediening van safinamide retinadegeneratie werd waargenomen heeft de registratiehouder een systematische oftalmologische monitoring uitgevoerd. Hieruit bleek dat er geen verhoogd risico is voor retinadegeneratie bij patiënten die safinamide gebruiken. De CHMP is het ermee eens dat er geen aanwijzingen zijn voor een significant veiligheidsprobleem voor de retina. Desondanks moet men dit potentiële risico in de gaten blijven houden.⁵

Safinamide, selegiline, rasagiline, entacapon, pramipexol en ropinirol kennen allen contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en/of voorzorgen die het gebruiksgemak beperken. Deze verschillen van elkaar. Individuele patiëntgebonden factoren, zoals de aanwezige comorbiditeit en comedatie, bepalen welk middel de voorkeur heeft.

3.5.2

Conclusie

Onderlinge verschillen in de toepasbaarheid zijn onvoldoende om een doorslaggevende voorkeur te geven voor safinamide, selegiline, rasagiline, entacapon, pramipexol of ropinirol.

3.6

Gebruiksgemak

Alle adjuvantia worden oraal toegediend. Safinamide wordt eenmaal daags in één tablet per keer toegediend⁴, evenals de MAO-B-remmer rasagiline. De MAO-B-remmer selegiline kan één- of tweemaal daags toegediend worden in één of twee tabletten. De COMT-remmer entacapon daarentegen dient bij elke levodopa-gift ingenomen te worden. Dit kan oplopen tot tien tabletten verdeeld over tien innamemomenten per dag. De dopamine-agonisten pramipexol en ropinirol dient de patiënt driemaal daags in te nemen. Ook kan gekozen worden voor dopamine-agonisten met gereguleerde afgifte waardoor eenmaal daags doseren mogelijk is.¹

3.6.1 *Discussie*

Alle middelen hebben het voordeel van orale toediening. Aangezien levodopa ook vaker per dag toegediend wordt, heeft de eenmaal daagse toediening van safinamide, selegiline, rasagiline en dopamine-agonisten met gereguleerde afgifte geen groter gebruiksgemak dan entacapon of dopamine-agonisten met normale afgifte die frequenter toegediend moeten worden.

3.6.2 *Conclusie*

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in gebruiksgemak tussen safinamide en dopamine-agonisten, MAO-B-remmers of COMT-remmers.

3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

Safinamide heeft een klinisch relevant effect bij volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium. Indirecte vergelijkingen suggereren dat safinamide minder effectief is dan dopamine-agonisten, maar even effectief als COMT- en de overige MAO-B-remmers. Directe vergelijkingen tussen safinamide, dopamine-agonisten, MAO-B-remmers en COMT-remmers op een levodopa-achtergrond zijn noodzakelijk om dit laatste met zekerheid te kunnen vaststellen.

De ongunstige effecten van safinamide lijken grotendeels vergelijkbaar met die van dopamine-agonisten, COMT-remmers en de overige MAO-B-remmers. Dopamine-agonisten en COMT-remmers leiden echter in vergelijking met safinamide en MAO-B-remmers vaker tot ongunstige effecten. Toch leidt dit verschil niet tot een duidelijke voorkeur voor een van de middelen. Per patiënt dient bepaald te worden welk geneesmiddel het meest geschikt is.

Safinamide heeft in vergelijking met de overige MAO-B remmers, dopamine-agonisten en de COMT-remmer entacapon een therapeutische gelijke waarde voor de behandeling idiopathische ziekte van Parkinson als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

4.2 Nieuw advies

MAO-B-remmers, zoals safinamide, zijn evenals dopamine-agonisten en COMT-remmers effectief als adjuvante behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson in de latere fases met motorische responsfluctuaties tijdens levodopa-behandeling. Er zijn geen gegevens die een voorkeur rechtvaardigen. De keuze is gebaseerd op individuele patiëntkenmerken.

5 Literatuur

1. www.farmacotherapeutischkompas.nl. 2016;
2. www.volksgezondheidenzorg.info. 2015;
3. Bloem BR VLTKSDBHPEBEAWMMndCWrPP. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. 2010;
4. Samenvatting van de productkenmerken (SPC) safinamide (Xadago). 2015;
5. European Public Assessment Report (EPAR) safinamide (Xadago). 2014;
6. EMA/CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. 2012;
7. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007166.
8. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29:229-37.
9. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:1273-80.
10. Zhang L, Zhang Z, Chen Y, et al. Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1529-37.
11. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord* 2007;22:1860-5.
12. www.ema.europa.eu/ema. 2016;

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Study 016 (Borghain, 2013) ⁸	Fase 3, multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerde, RCT, [A2]. Follow-up duur: 24 weken safinamide-behandeling, voorafgegaan door een tiendaagse screeningsperiode en een vierweekse levodopa stabilisatieperiode. [ITT]	669 (placebo = 222, safinamide 50 mg/dag = 223, safinamide 100 mg/dag = 224)	Patiënten tussen de 30 en 80 jaar oud, ≥ 3 jaar idiopathische ziekte van Parkinson, Hoehn and Yahr stadium I-V tijdens <i>off</i> -tijd, motorfluctuaties ($>1,5$ uur <i>off</i> -tijd per dag), behandeld met een stabiele dosis levodopa, die in staat zijn om een dagboek bij te houden. Comedicatie met dopamineagonisten, COMT-remmers, amantadine of anticholinergica is toegestaan.	safinamide 50 mg/dag vs safinamide 100 mg/dag vs placebo	<p>Primair Verandering in gemiddelde dagelijkse totale <i>on</i>-tijd (gedefinieerd als <i>on</i>-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesie, bijgehouden door patiënt in dagboek).</p> <p>Secundair Totale dagelijkse <i>off</i>-tijd; UPDRS Part III scores tijdens <i>on</i>-tijd; CGI-C scores; <i>off</i>-time na de eerste levodopa ochtenddosering, DRS scores tijdens <i>on</i>-tijd; UPDRS Part II scores tijdens <i>on</i>-tijd; CGI-S scores en percentage verandering in levodopa dosering.</p> <p>Tertiair GRID-HAM-D totale score, PDQ-39 subschaal score en veiligheid.</p>	- Indien motorische symptomen bij de patiënt verslechterden, kan de dosis verhoogd worden of additionele antiparkinsonmiddelen konden gebruikt worden als <i>rescue</i> medicatie. Ook kan de levodopadosis verlaagd worden afhankelijk van de conditie van de patiënt of bijwerkingen. De vertroebeld de safinamide-effecten.

<p>(Extensie)studie 018 (Borghain, 2014; extensiestudie van Study 016⁸)⁹</p>	<p>Vervolg op Study 016 (Borghain, 2013) RCT: fase 3, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde extensiestudie, [B]. Follow-up duur: 18 maanden. [ITT] (alle patiënten die deelnamen aan (Extensie)studie 018)</p>	<p>554 (placebo = 175, safinamide 50 mg/dag = 189, safinamide 100 mg/dag = 180)</p>	<p>Zie Study 016 (Borghain, 2013). Deze patiënten ondergingen 24 weken behandeling met safinamide of placebo. In deze extensiestudie, vervolgt de patiënt de door randomisatie toebedeelde behandeling, tenzij sprake is van bijwerkingen of klinisch significante verslechtering.</p>	<p>safinamide 50 mg/dag vs safinamide 100 mg/dag vs placebo</p>	<p>Primair Verandering in DRS-scores tijdens <i>on</i>-tijd t.o.v. baseline. Secundair Gemiddelde verandering in dagelijkse <i>on</i>-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesie (bijgehouden door patiënt in dagboek); UPDRS Part IV, II en III scores; verandering in levodopa dosis; CGI-C en CGI-S scores; verandering in individuele scores. Tertiar Verandering in GRID-HAM-D en PDQ-39 scores; verandering in Hoehn and Yahr stadium; veiligheid.</p>	<p>- Nieuwe medicijnen konden toegevoegd worden indien nodig geacht. - Primaire uitkomstmaat verschilt van die van Study 016. - Patiënten die in Study 016 bijwerkingen ervoeren, nemen niet deel aan Study 018. Resultaten van de bijwerkingen in Study 018 zijn daarom niet representatief voor de hele patiëntenpopulatie, aangezien al een voorselectie is gemaakt.</p>
<p>SETTLE studie⁵</p>	<p>Fase 3, Multi-center, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, RCT, [A2]. Follow-up duur: 24 weken safinamide-behandeling, voorafgegaan door een tiendaagse screeningsperiode en een vierweekse levodopa stabilisatieperiode. [ITT]</p>	<p>549 (placebo = 275, safinamide = 274)</p>	<p>Patiënten van gemiddeld 60 jaar oud en een gemiddelde ziekteduur van 8 tot 9 jaar. Gemiddeld 9 uur/dag in <i>on</i>-tijd en 5 uur/dag in <i>off</i>-tijd (van de 18 uur dat ze gemiddeld wakker waren).</p>	<p>safinamide 50/100 mg/dag vs placebo</p>	<p>Primair Verandering in gemiddelde dagelijkse totale <i>on</i>-tijd (gedefinieerd als <i>on</i>-tijd zonder (hinderlijke) dyskinesie, bijgehouden door patiënt in dagboek). Secundair verbetering in dagelijkse <i>off</i>-tijd, UPDRS-II en III tijdens <i>on</i>, CGI-C, PDQ-39, EQ-5D, DRS, GRID-HAMD</p>	<p>- Dosering safinamide 50 mg/dag en 100 mg/dag loopt door elkaar heen.</p>

Stowe, 2010 ⁷	Meta-analyse, [A1]. Follow-up duur: gemiddeld 20 weken (range: 4 weken tot 2 jaar).	7590 patiënten uit 44 trials (23 tot 687 patiënten per trial)	Meta-analyse van gepubliceerde gerandomiseerde studies die oraal toegediende dopamine agonisten, COMT-remmers of MAO-B-remmers met placebo vergelijken in patiënten met de ziekte van Parkinson met motor fluctuaties die al worden behandeld met levodopa.	dopamine-agonisten (bromocriptine, ropinirol, cabergoline, lisuride, pergolide, pramipexol, piribedil) MAO-B-remmers selegiline, rasagiline COMT-remmers entacapon, tolcapon	Primair Gemiddelde afname in <i>off</i> -tijd. Secundair Verandering in levodopa dosering; verandering in klinisch-gerelateerde aandoeningenschaal, zoals UPDRS; de incidentie van dyskinesie en dystonie; frequentie van bijwerkingen; mortaliteit; kwaliteit van leven; gezondheidseconomische data; therapietrouw en uitvallers.	- Alle dopamine-agonisten zijn meegenomen in de meta-analyse. Niet alleen pramipexol en ropinirol. - Ook de tweedekleurige COMT-remmer tolcapon is in de meta-analyse meegenomen. - Ook studies met een follow-up duur van minder dan 12 weken zijn meegenomen - Levodopa-aanpassing was mogelijk
Zhang, 2013 ¹⁰	Fase 3, multicenter, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, RCT, [A2]. Follow-up duur: 12 weken rasagiline-behandeling, voorafgegaan door screeningsperiode van twee weken. [PP]	244 (placebo = 125, rasagiline = 119)	Patiënten tussen de 30 en 75 jaar oud, <10 jaar idiopathische ziekte van Parkinson, Hoehn and Yahr stadium <V tijdens <i>off</i> -tijd, motorfluctuaties, behandeld met een stabiele dosis levodopa (≤ 800 mg/dag). Comedicatie met andere antiparkinsonmiddelen is toegestaan.	rasagiline 1 mg/dag vs placebo	Primair Gemiddelde verandering in <i>on</i> - en <i>off</i> -tijd tijdens de wakker periode (dagboek). Secundair Verandering in UPDRS I, II en III en totale scores; verandering in UPDRS-tremor, UPDRS-rigiditeit, UPDRS-bradykinesie en UPDRS-postural instability and gait disturbances; aangepast Hoehn and Yahr stadium; ADL; verandering in levodopa dosering.	

Mizuno, 2007 ¹¹	Fase 3, Multi-center, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, RCT, [A2]. Follow-up duur: 16 weken.	243 (placebo = 122, ropinirol = 121)	Patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson met ten minste 2 van de 4 hoofdsymptomen van de ziekte van Parkinson op een stabiele dosis levodopa voor ten minste 4 weken met motorfluctuaties, ≥20 jaar, Hoehn and Yahr stadium II-IV. Comedicatie met andere dopamineagonisten was niet toegestaan.	ropinirol 0,75-15,0 mg/dag verdeeld over drie doses per dag vs placebo verdeeld over drie doses per dag	Primair Verandering in UPDRS III. Secundair Percentage tijd in <i>off</i> , percentage patiënten met een reductie van tenminste 20% in <i>off</i> , verandering in UPDRS II, percentage patiënten in de verschillende Hoehn en Yahr stadia, percentage patiënten die (sterk) verbeterden op de CGI-schaal, aantal patiënten dat studie volbracht.	
----------------------------	--	---	--	---	--	--

CGI-C: Clinical Global Impression-Change; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; DRS: Dyskinesia Rating Scale; GRID-HAM-D: GRID Hamilton Rating Scale for Depression; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; RCT: randomized controlled trial; UPDRS Part II: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II (algemene dagelijkse levensverrichtingen); UPDRS Part III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (motorisch functioneren).

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Mizuno, 2007	Is meegenomen in de Cochrane review
Elmer, 2013	Post-hoc analyses
Kuoppamaki, 2015	Retrospectief onderzoek
Stocchi, 2012	Prospectieve substudy van de LARGO trial. Patiënten uit de LARGO-trial mochten op vrijwillige basis meedoen aan de studie.
Poewe, 2007	Is meegenomen in de Cochrane review
Stocchi, 2011	Substudie van de LARGO-studie. Patiënten deden op vrijwillige basis mee.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA	2015	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) safinamide ⁴
EMA	2015	European Public Assessment Report (EPAR) safinamide ⁵
Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson	2010	Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson ³



5

**Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)
op 21 maart 2016**
33^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

10

Agendapunt 9
safinamide, (Xadago®), 1A

FT-rapport

Inleiding

15

Het betreft de eerste bespreking. Safinamide is geïndiceerd als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa monotherapie, of in combinatie met andere antiparkinsonmiddelen bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium.

20

De ziekte van Parkinson is langzaam progressief en elk stadium van de ziekte kent zijn eigen behandelstrategie. Gebruikelijke medicamenteuze behandelingen op een achtergrond van levodopa (en eventuele andere antiparkinsonmedicatie) in het midden- tot late stadium van de ziekte zijn dopamine-agonisten (eerste keus: pramipexol of ropinirol), MAO-B-remmers (selegiline of rasagiline) en COMT-remmers (eerste keus: entacapon). In het FT-rapport is safinamide daarom met deze drie geneesmiddelgroepen vergeleken.

25

Omdat safinamide zal worden opgenomen op bijlage 1A is geen budget impact analyse en FE-analyse uitgevoerd.

FT-rapport

Discussie

30

De eerste referent kan zich vinden in de vergelijkingen die in het rapport zijn gemaakt en dat safinamide meer op een MAO-B-remmer lijkt qua effectiviteit en bijwerkingenprofiel dan op een dopamine-agonist of COMT-remmer. De referent adviseert om de symptomatologie in het dossier uit te breiden omdat het om een complex ziektebeeld gaat. Het ziektebeeld is per patiënt verschillend. Daarbij is het voorstel om meer de nadruk te leggen op de cognitieve symptomen. Door het Zorginstituut is bij de toepasbaarheid de keuze gemaakt om vooral te focussen op de verschillen tussen de geneesmiddelgroepen. De referent geeft hiervan aan dat het om complexe farmacologie gaat en het moeilijk is om hiervan een goede samenvatting te geven. De verschillen die nu aangegeven worden roepen volgens de referent meer vragen op. De referent stelt voor duidelijker aan te geven waarom het Zorginstituut zich in het rapport tot deze vergelijking beperkt.

40

De tweede referent is van mening dat in de paragraaf over de incidentie/prevalentie de ziekte van Parkinson en parkinsonisme door elkaar lopen en stelt voor dit beter te beschrijven. Het is niet correct zoals in het rapport staat dat parkinsonisme onder de 50 jaar nauwelijks voorkomt; antipsychotica zijn een belangrijke oorzaak van parkinsonisme op jonge leeftijd.

45

In de paragraaf over de ongunstige effecten van safinamide wordt te vaak gesproken over een bijwerking, terwijl het niet altijd om een geneesmiddel gerelateerde bijwerking gaat. De referent vraagt dit duidelijker in het rapport te omschrijven.

50

Een WAR-lid stelt voor om de vraag of safinamide meer op een MAO-B-remmer lijkt qua effectiviteit en bijwerkingenprofiel dan op een dopamine-agonist of COMT-remmer genuanceerder te beantwoorden. Het middel lijkt qua effectiviteit op een MAO-B- en COMT-remmer en qua ongunstige effecten op de MAO-B remmer. De wijze waarop dit in het FT-rapport is geformuleerd is correct.

55

Het Zorginstituut kijkt na in de SmPC van safinamide of oogheeskundige problemen een 'harde' contra-indicatie is of dat dit gemonitord moet worden.

Een WAR-lid stelt voor om te omschrijven wat het verschil tussen het midden- en late stadium is en om met deze termen consistent om te gaan.

Off- of on-tijd is een primaire uitkomstmaat. Bij de effecten van safinamide ten opzichte van placebo worden deze termen niet gedefinieerd en ook niet uitgelegd. Het WAR-lid adviseert om in deze paragraaf wel een toelichting hierover op te nemen en deze termen ook te gebruiken.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

- 5 Het concept-advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat Safinamide (Xadago®) in vergelijking met de overige MAO-B remmers, dopamine-agonisten en de COMT-remmer entacapon een therapeutisch gelijke waarde heeft bij de behandeling van de idiopathische ziekte van Parkinson bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium en een stabiele dosis van levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson gebruiken.