

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Safinamid (XADAGO[®])

Zambon GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.05.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Keine Abbildungen vorhanden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AADC	Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CYP	Cytochrom P
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EPAR	European Public Assessment Reports
HLM	Humane Lebermikrosomen
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa	Levodopa
MAO	Monoaminoxidase
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MAO-B	Monoaminoxidase-B
3-OMD	3-O-Methyldopa
PK	Idiopathische Parkinson-Krankheit
PZN	Pharmazentralnummer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T _{max}	Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Safinamidmesilat
Handelsname:	XADAGO[®]
ATC-Code:	Liegt noch nicht vor

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern [1] für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10938049	EU/1/14/984/003	50 mg	30 Stück
10938032	EU/1/14/984/005	50 mg	100 Stück
10938026	EU/1/14/984/008	100 mg	30 Stück
10937995	EU/1/14/984/010	100 mg	100 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hintergrund

Die idiopathische Parkinson-Krankheit (PK)¹ ist eine schwere neurodegenerative Störung, bei der es zu einem fortschreitenden Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra kommt. Im derzeitigen Behandlungsumfeld stellt L-Dopa, die Vorstufe von Dopamin, den Eckpfeiler der Parkinson-Therapie dar [2]. L-Dopa besitzt die Fähigkeit die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und dringt in die dopaminergen Neuronen ein, wo es zu Dopamin umgewandelt wird und somit den fehlenden endogenen Neurotransmitter ersetzt. L-Dopa kann in allen Krankheitsstadien eingesetzt werden, ist verhältnismäßig gut verträglich, leicht zu verabreichen und relativ preiswert.

Die Langzeitanwendung von L-Dopa geht allerdings mit beeinträchtigenden Komplikationen wie motorischen Fluktuationen und Dyskinesien einher. Ferner führt die Langzeitanwendung von L-Dopa zu einer Verengung des therapeutischen Fensters. In-vitro wirkt L-Dopa auf dopaminerge Neurone toxisch und in-vivo könnte die Anwendung von L-Dopa für die Bildung zytotoxischer Radikale verantwortlich sein, die infolge der Decarboxylierung des exogen zugeführten Dopamins entstehen. Dies kann Schäden an den verbliebenen dopaminergen Neuronen hervorrufen und zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen [3]. Darüber hinaus zeigt L-Dopa zahlreiche Nebenwirkungen wie das Initiieren von orthostatischen Hypotonien, gastrointestinalen Störungen (verzögerte Magenentleerung), Übelkeit, Erbrechen, Tagesmüdigkeit, Psychosen und das dopaminerge Dysregulations-

¹ Wie im gesamten Dokument wird im folgenden Text der nachfolgend aufgeführte Begriff verwendet: Idiopathische Parkinson Krankheit (PK) - als wörtliche Übersetzung des englischen Fachterminus Idiopathic Parkinson Disease (PD) als Synonym zum Idiopathischen Parkinson Syndrom (IPS) - als der in Deutschland am häufigsten im Fachkreis für diese Form verwendete Begriff.

syndrom (Verlust der Impulskontrolle) [4]. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und werden mit zunehmender Behandlungsdauer ausgeprägter.

Zudem kann im Verlauf der Erkrankung die Wirksamkeit von L-Dopa abnehmen, was sich im sogenannten Wearing-off sowie in unwillkürlichen Bewegungen äußert (Levodopa-induzierte Dyskinesien). Darüber hinaus können verschiedene Parkinson-Symptome wie Gangstörungen und Tremor auf dopaminerge Arzneimittel nicht mehr ansprechen. Die der PK zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse betreffen eine Vielzahl nicht-dopaminerg Neurotransmitter, wie Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und andere Neurotransmittersysteme. Zudem sind Glutamat, Adenosin, Serotonin sowie weitere Neurotransmitter innerhalb der Basalganglien an der Kontrolle motorischer Symptome beteiligt, die als Folge der Langzeit-Behandlung mit L-Dopa auftreten (z.B. Dyskinesien) [5,6].

Der verstärkte Fokus auf nicht-dopaminerge Systeme stellt daher einen alternativen Behandlungsansatz dar, um motorischen Komplikationen zu verringern, die Wirksamkeit der Behandlung zu verbessern und die Notwendigkeit weiterer Erhöhungen der L-Dopa-Dosis zu umgehen und somit die daraus resultierende Steigerung motorischer Komplikationen zu vermeiden [5,6].

Safinamid

Safinamid ist ein Alpha-Aminoamid-Derivat und innerhalb dieser Klasse das erste Molekül, das als Zusatztherapie zu L-Dopa bei PK-Patienten indiziert ist und sowohl über einen dopaminergen als auch über einen nicht-dopaminergen Wirkmechanismus verfügt. Safinamid ist ein hoch-selektiver und reversibler MAO-B-Hemmer, der eine Erhöhung des extrazellulären Dopamin-Spiegels im Striatum auslöst. Safinamid wird mit der zustandsabhängigen Hemmung der spannungsabhängigen Natrium (Na⁺)-Kanäle und der Modulation der stimulierten Freisetzung von Glutamat in Zusammenhang gebracht. Inwiefern die nicht-dopaminergen Wirkungen zur allgemeinen Wirkung beitragen, ist nicht erwiesen [7].

Aufgrund der dopaminergen und nicht-dopaminergen Wirkungsweise von Safinamid können sowohl motorische als auch einige nicht-motorische Symptome, wie z.B. die geistigen Fähigkeiten, verbessert werden [7].

Durch die Kombination der Hemmung des Enzyms MAO-B einerseits und der Blockade der Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle andererseits stellt Safinamid ein neuartiges Therapieprinzip für die PK dar [8].

Dopaminerge Aktivität von Safinamid

Das Enzym MAO ist bei der oxidativen Desaminierung von Monoamin-Neurotransmittern (beispielsweise Dopamin, Norepinephrin, Serotonin), sowie biogener Amine wie Tyramin beteiligt. Es wurden zwei Isoformen der MAO beschrieben, die als Typ A und B bezeichnet werden und sich bezüglich Lokalisierung und Substratspezifität unterscheiden. MAO-B ist die vorherrschende Isoform im menschlichen Gehirn, wo es am Abbau von Dopamin zu 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure und Homovanillinsäure, sowie an der Desaminierung von β -Phenylethylamin, einem endogenen Amin, das die Dopaminfreisetzung steuert und dessen neuronale Wiederaufnahme hemmt, beteiligt ist [9].

MAO-A spielt zudem eine entscheidende Rolle bei der Deaktivierung zirkulierender Katecholamine (z.B. Adrenalin) und diätetisch aufgenommener Amine (z.B. Vasopressoren wie Tyramin), desaminiert aber auch Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im Gehirn [9].

Die selektive Hemmung von MAO-B führt zu einem Anstieg der synaptosomalen Dopamin-Konzentration und ist somit ein pharmakologisch geeigneter Ansatz, um einen Dopamin-Mangel zu behandeln. Das Grundprinzip der MAO-B-Hemmung in der Behandlung der PK liegt in der Verringerung des Dopamin-Abbaus innerhalb der Gliazellen, was zu einer Erhöhung der striatalen Dopaminaktivität führt und somit die motorische Symptomatik verbessert. Basierend auf experimentellen Modellen konnte für selektive MAO-B-Hemmer eine antioxidative und anti-apoptotische Aktivität aufgezeigt werden, die möglicherweise in einem langfristigen klinischen neuroprotektiven Effekt resultiert [9].

Safinamid hat eine hoch selektive, reversible und potente hemmende Wirkung auf das Enzym MAO-B, wobei Safinamid im menschlichen Gehirn die MAO-B 1000-fach stärker als die MAO-A hemmt [8]. Andere dopaminerge Mechanismen werden nicht oder nur in einem geringen Ausmaß durch Safinamid beeinflusst. Safinamid zeigt zudem keine Affinität zu Dopamin-Rezeptoren (D1, D2, D3, D4, D5) und beeinflusst die am L-Dopa-Stoffwechsel beteiligten Enzyme wie die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) nicht [10].

Nicht-dopaminerge Aktivität von Safinamid

Es wird angenommen, dass ein Ungleichgewicht der dopaminergen und nicht-dopaminergen Systeme innerhalb der Basalganglien und des Kortex zu motorischen und nicht-motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit führt. Insbesondere die dopaminerge Denervation bei der PK bewirkt eine Hyperaktivität der glutamatergen Leitungsbahnen und eine erhöhte extrazelluläre Konzentration von Glutamat, das die Hauptursache für die Exzitotoxizität (Kalzium-induzierte Apoptose der Nervenzellen) darstellt. Eine dopaminerge Denervation in Verbindung mit einer langfristigen Behandlung mit L-Dopa ruft schwerwiegende Veränderungen in der synaptischen Plastizität und Erregbarkeit der kortiko-striatalen Leitbahnen hervor, die schließlich zu L-Dopa-induzierten Dyskinesien führen [8].

Hemmung der Natrium- und Kalzium-Kanäle durch Safinamid

Glutamat, das kalzium- und natriumabhängig freigesetzt wird, spielt möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Entstehung motorischer Fluktuationen und Dyskinesien sowie beim neuronalen Zellverlust [8].

Elektrophysiologische Untersuchungen mittels der Patch-Clamp-Technik zeigten für Safinamid eine konzentrations- und zustandsabhängige Hemmung der schnellen Natriumströme in den kortikalen Neuronen. Im Zustand der depolarisierten Membranpotentiale, wenn sich eine große Anzahl der Kanäle in einem inaktivierten Zustand befinden, ist Safinamid dreimal stärker wirksam als im Ruhepotential. Dadurch blockiert Safinamid die Aktivierung eines hohen Anteils der Natriumkanäle. Diese zustandsabhängige Blockade wird auch mittels Zelllinien, die mit Natriumkanälen transfiziert wurden, bestätigt. Insgesamt zeigt Safinamid eine Affinität für verschiedene Natriumkanalsubtypen (NaV1.1-NaV1.8) [10].

Safinamid blockiert die spannungsabhängigen Natrium- und in geringerem Umfang die Kalziumkanäle. Aufgrund der Modulation der spannungsabhängigen Natriumkanäle, welche ihrerseits auch Einfluss auf die Öffnung der Kalziumkanäle hat, wird angenommen, dass die übermäßige Freisetzung von Glutamat gehemmt wird, ohne dass der basale Glutamat Spiegel beeinflusst wird [8].

Pharmakokinetik, Metabolismus und Arzneimittelinteraktion von Safinamid

Safinamid unterliegt keinem signifikanten First-Pass-Effekt. Nach Verabreichung von 50 mg Safinamid im Nüchternzustand ist die absolute Bioverfügbarkeit von Safinamid hoch (Mittelwert 95%) und nach Verabreichung einer Einzeldosis von 100 mg Safinamid tritt die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) nach ca. 2 Stunden ein (C_{max} etwa 650 ng/ml und die AUC 19.000 ng/ml \times h) [10].

Bei Parkinson-Patienten, die Safinamid als Begleittherapie zur Langzeitanwendung von L-Dopa und/oder Dopaminagonisten erhielten, zeigte sich keine Wirkung auf die Clearance von Safinamid und änderte das pharmakokinetische Profil von gleichzeitig angewendetem L-Dopa nicht [7]. In einer in-vivo-Studie zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Ketoconazol zeigte sich keine klinisch relevante Wirkung auf den Safinamid-Spiegel. Studien am Menschen zur Untersuchung der Wechselwirkung von Safinamid mit CYP1A2- und CYP3A4-Substraten (Koffein und Midazolam) zeigten keinerlei klinisch signifikante Wirkung auf das pharmakokinetische Profil von Safinamid. Dies stimmt mit den in-vitro-Tests überein, bei denen keine bedeutsame CYP-Induktion oder -Hemmung durch Safinamid beobachtet wurde, und es zeigte sich, dass CYP-Enzyme eine untergeordnete Rolle in der Biotransformation von Safinamid spielen. Da Safinamid vorübergehend BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) hemmen kann, sollte zwischen der Safinamid-Anwendung und der Verabreichung von Arzneimitteln, die BCRP-Substrate mit einer T_{max} von ≤ 2 Stunden aufweisen (z.B.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pitavastatin, Pravastatin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Topotecan, Diclofenac oder Glyburid), ein Zeitintervall von 5 Stunden eingehalten werden [7].

Safinamid wird fast ausschließlich durch Metabolisierung eliminiert. Diese erfolgt hauptsächlich durch bisher nicht näher beschriebene Amidasen mit hoher Kapazität. Safinamid wird nach seiner Metabolisierung vorwiegend über den Urin ausgeschieden. In humanen Lebermikrosomen (HLM) scheint die N-Desalkylierung durch CYP3A4 katalysiert zu werden, während die Safinamid-Clearance durch HLM von Ketoconazol um 90 % gehemmt wurde. Derzeit gibt es auf dem Markt keine Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie klinisch signifikante Arzneimittel-Wechselwirkungen durch die Hemmung oder Induktion von Amidase-Enzymen verursachen [7]. Alle wesentlichen Metaboliten (NW-1153, NW-1189 und NW-1689 Glucuronid) gelten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit als inaktiv [10].

Verträglichkeit

Insgesamt war die Sicherheit und Verträglichkeit von Safinamid im getesteten Dosisbereich der Phase I-Studien gut. In keiner der durchgeführten Studien traten medikamentenbedingt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf und die nicht-schwerwiegenden Ereignisse waren meist leicht oder mittelgradig. Diese Studien zeigten, dass Safinamid im Dosisbereich von 300 µg/kg bis 10 mg/kg eine lineare Pharmakokinetik aufweist [8].

Die Eliminationshalbwertszeit [T_{1/2}] von Safinamid beträgt ca. 20-24 Stunden. Eine mögliche Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung von oralem Tyramin durch Safinamid wurde bei 20 gesunden Probanden untersucht, die Safinamid in einer Dosis von 300 mg/Tag während 6 bis 7 Tagen erhielten. Dabei zeigte Safinamid keine signifikante Wirkung auf den Blutdruck, was darauf hindeutet, dass Safinamid keinen klinisch relevanten tyramin-induzierten Blutdruckerhöhung aufweist [8].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten in Kombination mit L-Dopa bei PK-Patienten mit Fluktuationen

Die aktuellen Zusatztherapien bei Patienten im mittleren bis Spätstadium der Parkinson-Krankheit mit Fluktuationen, die im Zusammenhang mit L-Dopa, alleine oder in Kombination

mit weiteren Parkinsonmedikamenten gegeben werden, sind COMT- oder MAO-B-Hemmer sowie Dopaminagonisten. Daneben kann auch die Darreichungsform bestehender Medikationen an die therapeutischen Bedürfnisse zur Behandlung von Fluktuationen angepasst werden (z.B. L-Dopa mit verzögerter Freisetzung, L-Dopa in Kombination mit Entacapon) [4].

COMT-Hemmer

COMT-Hemmer werden bei PK-Patienten zusätzlich zu L-Dopa zur Kontrolle von Fluktuationen eingesetzt. Grundsätzlich können COMT-Hemmer in zwei Gruppen unterteilt werden: in hauptsächlich peripher wirkenden Verbindungen (Entacapon) und in Verbindungen, die sowohl in der Peripherie als auch im Gehirn eine Hemmung der COMT entfalten (Tolcapon) [2]. Entacapon ist weniger wirksam, weist aber ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil als Tolcapon auf, und kommt daher primär zum Einsatz [4].

Da die COMT vor allem in der Leber, Niere und Darmschleimhaut vorkommt, sind peripher wirksame COMT-Hemmer von primärem Interesse. Durch den Einsatz von COMT-Hemmern wird der periphere Abbau von L-Dopa verzögert und somit dessen Bioverfügbarkeit erhöht, was einem frühzeitigen Wirkverlust (End-of-Dose-Fluktuation/Wearing-off) entgegenwirkt [2].

Allerdings können dopaminerge Nebenwirkungen auftreten, wie die sogenannte Peak-Dose-Dyskinesie (besonders hoher Wirkspiegel kurz nach Einnahme von L-Dopa, die mit unwillkürlichen Überbewegungen einhergeht), Verwirrtheit, Verfärbung des Urins, Durchfall sowie Bauchschmerzen. Entacapon, der häufigste Vertreter der COMT-Hemmer, muss aufgrund der kurzen Halbwertszeit (90 Minuten) zusammen mit L-Dopa verabreicht werden [11]. Aufgrund der mehrfach täglichen Verabreichung sind seit einigen Jahren feste Kombinationen von L-Dopa, Carbidopa und Entacapon auf dem deutschen Markt erhältlich [4]. Es gilt als gesichert, dass die 30%ig höhere Bioverfügbarkeit von L-Dopa, aufgrund der kombinierten Gabe mit Entacapon, sowohl zu einem früheren als auch häufigeren Auftreten von Dyskinesien führen können, im Vergleich zu L-Dopa plus Decarboxylasehemmer allein [12].

Generell sollen COMT-Hemmer nicht bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eingesetzt werden [13].

MAO-B-Hemmer

Derzeit sind in Europa und in Nordamerika zwei MAO-B-Hemmer, Selegilin und Rasagilin, zugelassen, die zur symptomatischen Verbesserung der „off“-Zeit bei Patienten im fortgeschrittenen PK-Stadium sowie zur Verminderung L-Dopa induzierter motorischer Fluktuationen eingesetzt werden [14].

Bei regelmäßiger Anwendung dieser MAO-B-Hemmer wird ebenfalls die MAO-A gehemmt (insbesondere bei hoher Dosierung), was dazu führen kann, dass biogenes Tyramin nicht abgebaut wird und durch seine direkte sympathomimetische Wirkung zu einem Blutdruckanstieg, bis hin zu einer hypertensiven Krise führen kann (sogenannter „Cheese“-Effekt“) [9] [15,16].

Die MAO-A-Hemmung wird auch mit dem Risiko für das zentral vermittelte Serotonin-Syndrom in Verbindung gebracht, wenn MAO-B-Hemmer zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder anderen Serotonin-verstärkenden Mitteln verabreicht werden, die häufig bei PK-Patienten mit psychischen Störungen zur Anwendung gelangen [9]. Es ist zu beachten, dass die Wirkung von Selegilin auf Dyskinesien nicht eindeutig belegt ist [17].

Selegilin wird in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) 2B6 zu L-Methamphetamin und Desmethylselegilin abgebaut, das weiter zu L-Amphetamin umgewandelt wird. Die Amphetamin-Metaboliten von Selegilin können neurotoxisch sein und somit die protektive Wirkung der Ausgangssubstanz hemmen [14].

Rasagilin ist ein MAO-B Hemmer der zweiten Generation, welcher seit 2005 im Handel erhältlich ist. Rasagilin ist ein Indan-Propargylamin, das im Gegensatz zu Selegilin als Prototyp der Propargylamine lediglich zu Aminoindan, einem klinisch inaktiven Metaboliten, der nicht mit Metamphetamin verwandt ist, in der Leber durch das Isoenzym CYP1A2 metabolisiert wird. Es gibt sogar Hinweise auf eine mögliche neuroprotektive Wirkung von Amminoindan [9,14].

Trotz fehlender head-to-head Vergleiche sind einige signifikante Unterschiede zwischen den beiden Substanzen gut etabliert. Ein indirekter Vergleich von Rasagilin vs. Selegilin, basierend auf einer Meta-Analyse, der entsprechend den Richtlinien der Cochrane Collaboration unter Verwendung randomisierter, doppelblinder, kontrollierter Studien durchgeführt wurde, weist folgende Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen auf [18]:

- Rasagilin erwies sich als signifikant wirksamer als Selegilin im UPDRS Gesamtscore und im UPDRS Score Teil III. Dies zeigte sich sowohl im Vergleich der jeweiligen Monotherapien als auch in der gepoolten Auswertung, welche die Daten zur Monotherapie sowie zur Zusatztherapie kombinierte.
- Die Analyse der Sicherheitsdaten zeigt für Rasagilin eine geringere Anzahl von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen gegenüber Placebo, während die Abbruchrate für Selegilin vs. Placebo signifikant höher war. Auch in der Anzahl von Nebenwirkungen war Rasagilin gegenüber Selegilin tendenziell überlegen.

Eine Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rasagilin als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis eines einzelnen Dopaminagonisten führte in den USA zu einer Zulassungserweiterung für Rasagilin in Kombination mit einem Dopaminagonisten für Patienten in der Frühphase der PK [19].

Im Gegensatz zu Selegilin und Rasagilin verfügt Safinamid neben einem dopaminergen auch über einen nicht-dopaminergen Wirkmechanismus. Zudem hemmt Safinamid das Enzym MAO-B wesentlich selektiver als bisher verfügbare MAO-B-Hemmer.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollen Rasagilin und Selegilin nicht oder nur mit gebotener Vorsicht eingesetzt werden [15,16]. Darüber hinaus kann die Verwendung von Rasagilin das Hautkrebsrisiko erhöhen, so dass jede verdächtige Hautläsion von einem Facharzt untersucht werden sollte [16].

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten werden häufig zur initialen symptomatischen Behandlung bei jüngeren Patienten im frühen PK Stadium eingesetzt. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung kann die alleinige Behandlung mit Dopaminagonisten unzureichend sein und eine Dosiserhöhung notwendig werden, um eine ausreichende Wirkung beizubehalten. Mit einer Dosiserhöhung steigt aber gleichzeitig das Risiko von Nebenwirkungen. Um eine Dosiserhöhung von Dopaminagonisten zu umgehen, kann zusätzlich ein MAO-B Hemmer eingesetzt werden. Die Kombination von Dopaminagonisten und MAO-B Hemmern wurde bislang selten untersucht. Abgesehen von Safinamid mit seinem MAO-B Enzym hemmenden Wirkanteil ist Rasagilin der einzige MAO-B-Inhibitor, der in der Frühphase in Kombination mit Dopaminagonisten untersucht wurde [19].

Dopaminagonisten können vor allem bei älteren bzw. multimorbiden Patienten meist optische, seltener akustische Halluzinationen und paranoid gefärbte Psychosen auslösen, weshalb diese gemäß der Leitlinie eher für jüngere Patienten in der Erstlinientherapie empfohlen werden [4].

Dopaminagonisten verzögern das Auftreten motorischer Komplikationen, weisen aber eine geringere Verträglichkeit als L-Dopa auf. Die Zugabe von Dopaminagonisten bei Patienten, die motorische Fluktuationen und Dyskinesien aufgrund einer dauerhaften L-Dopa-Anwendung zeigen, kann die L-Dopa-Dosis um 20% bis 30% reduzieren, was zu einer Verminderung beeinträchtigender Komplikationen führt [3].

Signifikant häufiger als mit L-Dopa können bei Dopaminagonisten Übelkeit, orthostatische Hypotonie, Tagesmüdigkeit, Psychosen, Impulskontrollstörungen, Zwangsstörungen, und Ödeme – vor allem an den Beinen – auftreten, die in der Regel bei höheren Dopaminagonisten-Dosen auftreten. Insbesondere ist bei Dopaminagonisten die Gefahr von plötzlichen und unerwartet auftretenden Schlafanfällen zu nennen, die einen sicherheitsrelevanten Aspekt darstellen können [4].

Bei ergolinen Dopaminagonisten wurden Fibrosen der Lunge, des Retroperitoneum und der Herzklappen beobachtet [3]. Sie werden daher zugunsten der nicht-ergolinen Dopaminagonisten nur noch begrenzt in der klinischen Praxis eingesetzt [4].

Verzögert freigesetztes L-Dopa

Verzögert freigesetztes L-Dopa zielt darauf ab, die Wirkung einer L-Dopa-Einzeldosis zu verlängern und die Zahl der Tagesdosen zu reduzieren. Verzögert freigesetztes L-Dopa weist jedoch keine signifikant präventive Wirkung auf in Bezug auf die Häufigkeit von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien im Vergleich zu einer L-Dopa Standardformulierung [20].

Günstiges Sicherheitsprofil und vermindertes Risiko von Dyskinesien mit Safinamid gegenüber bisherigen Therapieoptionen

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Safinamid als Zusatztherapie zu L-Dopa oder einem einzelnen Dopaminagonisten wurde sowohl im frühen als auch im mittleren bis späten PK-Stadium gezeigt.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von XADAGO® basiert auf dem klinischen Entwicklungsprogramm mit über 3000 Probanden, von denen über 500 länger als zwei Jahre behandelt wurden [7].

Es wurden keine Todesfälle beobachtet, die auf Safinamid zurückzuführen sind. Die Nebenwirkungen, die möglicherweise durch Safinamid bedingt sind, waren Muskelschmerzen, Erbrechen, trockener Mund und Dyskinesie, letztere nur in den ersten Wochen der Behandlung; keine der beobachteten Nebenwirkungen war schwerwiegend. Insgesamt hat Safinamid ein gutes Sicherheitsprofil und ist auch in der langfristigen Therapie gut verträglich, wie die beiden Verlängerungsstudien 017 und 018 gezeigt haben [8,21].

Im Verlauf der klinischen Studien hat Safinamid ein Sicherheitsprofil gezeigt, das mit dem des Placebo-Arms vergleichbar ist. Zudem zeigt Safinamid keine kardiologischen Nebenwirkungen, wie sie häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) in Studien zu Rasagilin, Selegilin und COMT-Hemmern berichtet wurden [8].

Insgesamt sind die Arzneimittel-Wechselwirkungen von Safinamid begrenzt und die Kontraindikationen auf die gleichzeitige Verwendung von Pethidin und nicht-selektiven MAO-Hemmern begrenzt [7,10]. Aufgrund der hohen überlegenen Selektivität dieses Enzyms im Vergleich zu anderen Wirkstoffen mit MAO-B hemmender Wirkung, kann Safinamid mit einem geringeren Risiko für bestimmte Nahrungsmittelinteraktionen verwendet werden [10]. Trotz ihrer relativen Selektivität für MAO-B tragen Selegilin und Rasagilin ein Risiko für erhöhten Blutdruck und seltene hypertensiven Krisen, wenn sie zusammen mit Tyraminreichen Lebensmittel aufgenommen werden [15,16], da auch eine klinisch relevante MAO-A Hemmung vorliegt. Dies ist bei Safinamid nicht der Fall [7,10].

Im Gegensatz zu Selegilin und Rasagilin geht Safinamid keine irreversible kovalente Bindung mit MAO-B ein. Als Monoaminoamid lagert sich Safinamid reversibel an das Enzym an. Diese vollständig reversible Bindung von Safinamid ist ein wichtiger Faktor zur Beurteilung und Handhabung potentieller Nebenwirkungen und der Behandlung etwaig auftretender

Begleiterkrankungen, da Safinamid einfach und ohne Risiko von Arzneimittelinteraktionen abgesetzt werden kann [17]. Falls ein Therapieabbruch notwendig werden sollte, ist aufgrund der 24-stündigen Halbwertszeit von Safinamid ein sicheres Auswaschen innerhalb von 7 Tagen möglich [10].

Viele der Medikamente, die in der Behandlung der PK eingesetzt werden, müssen mehrmals täglich verabreicht werden. Insbesondere wenn sich die motorischen Funktionen mit fortschreitender Erkrankung verschlechtern, werden Therapie- und Dosierungsschemata zunehmend komplexer.

Bei PK-Patienten zeigt neben der Komplexität des Therapieschemas auch die tägliche Menge an Tabletten eine starke Korrelation zur Therapietreue, was sowohl Auswirkungen auf die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der Arzneimitteltherapie haben kann [22]. Mit einer einmal täglichen Gabe hat Safinamid nur einen geringen Einfluss auf die tägliche Tabletteneinnahme und Komplexität des Einnahmeplanes im Vergleich zu anderen Zusatztherapien zu L-Dopa (z.B. COMT-Hemmer, die eine mehrfach tägliche Verabreichung erfordern) [13,23]. Darüber hinaus sind keine besonderen Einnahmeverordnungen (vor/nach den Mahlzeiten, Tageszeit etc.) zu beachten.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Safinamid und seine Metaboliten keine hemmende Wirkung auf die MAO-A oder L-Dopa-Decarboxylase ausüben und daher unter der Behandlung mit Safinamid keine Dosisreduktion von L-Dopa notwendig ist. Die Ergebnisse aus Studie 016 zeigten, dass die L-Dopa-Dosis bei der Mehrzahl der Patienten stabil blieb und nur bei 10% bis 13% der mit Safinamid behandelten Patienten über eine Dosisreduktion berichtet wurde, die im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch nicht signifikant war [8]. In der Verlängerungsstudie 018 wurde ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten beobachtet, der unter Safinamid 100 mg/Tag eine Verringerung der L-Dopa-Dosis aufwies als im Placebo-Arm (Placebo: 11,3%; Safinamid 50 mg: 17,0%; Safinamid 100 mg: 18,3%) [24].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass

- Safinamid sowohl eine dopaminerge als auch nicht-dopaminerge Wirkungsweise in einem Molekül vereinigt und dadurch eine verbesserte Kontrolle der motorischen Symptome ermöglicht, ohne dass langfristig eine Verschlechterung motorischer Komplikationen auftritt.
- Safinamid in klinischen Studien zu einer langfristigen Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität geführt hat.
- Safinamid aufgrund der fehlenden Wechselwirkung mit Nahrungsinhaltsstoffen und anderen Arzneimitteln sowie der einmal täglichen Gabe einfach in der Anwendung ist.
- Safinamid, im Gegensatz zu Selegilin und Rasagilin, eine hohe Selektivität auf MAO-B besitzt und eine vollständig reversible Bindung eingeht.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Nein	24.02.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels XADAGO[®] entnommen [7].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zu Safinamid sowie Angaben zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Safinamid entnommen [7].

Angaben zum Wirkmechanismus von Safinamid und anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel entstammen den Fachinformationen bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der jeweiligen Medikamente, öffentlich zugänglichen Publikationen und Quellen sowie unternehmensinternen Dokumenten (siehe Referenzliste).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). XADAGO: EPAR - All Authorised presentations (Anhang A) [Online]. In: EMA. 30.03.2015 [Zugriff am 13.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002396/WC500184966.pdf.
2. Tarsy D. Pharmacologic treatment of Parkinson disease [Online]. In: UpToDate (WoltersKluver). 23.10.2013 . URL: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease>.
3. Brooks DJ. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68(6):685-9.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen bei neurologischen Erkrankungen [Online]. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). 09.2012 [Zugriff am 19.03.2015]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2411-II-93-2012-diagnostik-und-therapie-von-aufmerksamkeitsstoerungen-bei-neurologischen-erkrankungen.html>.
5. Kulisevsky J. Emerging Role of Sabinamide in Parkinson's Disease Therapy. European Neurological Review 2014;9(2):108-12.
6. Fox SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease. Drugs 2013;73(13):1405-15.
7. EPAR - Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Xadago [Online]. In: European Medicines Agency (EMA). 2015 [Zugriff am 13.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002396/WC500184965.pdf.
8. Zambon. Investigator's brochure. Investigational Medicinal Product: sabinamide. Version 1. 18.11.2014.
9. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's disease. Clin Ther 2007;29(9):1825-49.
10. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report. Xadago. 18.12.2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Fung VSC, De Moore G, Morris JGL. Drugs for Parkinson's disease. Australian Prescriber 2001;24(4):92-5.
12. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010;68(1):18-27.
13. Fachinformation Comtess 200 mg Filmtabletten (Orion Pharma) (Stand Januar 2013) [Online]. In: Rote Liste. 01.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
14. Schapira AH. Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects. CNS Drugs 2011;25(12):1061-71.
15. Fachinformation SELEGILIN-TEVA® 5 mg/- 10 mg Tabletten (TEVA) (Stand Februar 2008) [Online]. In: Rote Liste. 02.2008 [Zugriff am 19.04.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
16. Fachinformation AZILECT® 1 mg Tabletten (TEVA) (Stand November 2013) [Online]. In: Rote Liste. 11.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
17. Onofrj M, Bonanni L, Thomas A. An expert opinion on safinamide in Parkinson's disease. Expert opinion on investigational drugs 2008;17(7):1115-25.
18. Jost WH, Friede M, Schnitker J. Indirect meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. Basal Ganglia 2012;2(4 Supplement):S17-S26.
19. Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. Mov Disord 2014;29(8):1028-34.
20. Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Ferreira JJ, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schuppach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M. Early (Uncomplicated) Parkinson's Disease. In: European Handbook of Neurological Management. Wiley-Blackwell, 2011:217-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781444328394.ch14>.
21. Schapira AHV, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost W, Kulisevsky J et al. Safinamide significantly improves responder rates in fluctuating Parkinson's disease (PD) patients as add-on to levodopa (SETTLE). Movement Disorders 2013;28:152.
22. Davis KL, Edin HM, Allen JK. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: evidence from administrative claims data. Mov Disord 2010;25(4):474-80.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Fachinformation Tasmar 100 mg Filmtabletten (MEDA Pharma GmbH & Co. KG) (Stand März 2013) [Online]. In: Rote Liste. 03.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
24. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 018. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Month Extension Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May Be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 11.01.2013.