



(20390) Xadago, Zambon Svizzera AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2015

1 Zulassung Swissmedic

Xadago wurde von Swissmedic per 12. November 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

Xadago ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis von Levodopa (L-Dopa) allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 (Borghain R et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations; Mov Disord. 2014 Feb;29(2):229-37. doi: 10.1002/mds.25751. Epub 2013 Dec 9.)

In dieser Studie wurde die totale Erhöhung der On-Time (Zeit, in der die Symptome durch die Therapie unter Kontrolle waren) mit keiner oder keinen ernsthaften Dyskinesien unter Xadago untersucht. Eine statistisch signifikante Erhöhung der On-Time konnte mit beiden Dosierungen von Xadago gegenüber Placebo nach 24 Wochen gezeigt werden:

- 50 mg Safinamid/Tag erhöhte die On-Zeit um 0.51 h gegenüber Placebo (95% CI, 0.07-0.94; p= 0.0223)
- 100 mg Safinamid/Tag erhöhte die On-Zeit um 0.55 h gegenüber Placebo (95% CI, 0.12-0.99; p=0.0130).

Absolut waren die On-Zeiten nach 24 Wochen für Placebo als Zusatztherapie 10.3 h, für 50 mg Safinamid als Zusatztherapie 10.9 h und für 100 mg Safinamid als Zusatztherapie 11 h.

Alternative Endpunkte enthielten die totale Verminderung der Off-Zeit (Zeit, in der die Symptome durch die Therapie unkontrollierbar waren), unified parkinson's disease rating scale (UPDRS) Part III (motorisch) Erfassung und Clinical global Impression Change (CGI-C). Die Off-Zeit relativ zu Placebo war unter

- 50 mg Sanifamid um 0.6 h verringert (95% CI, -0.9 bis -0.2, p =0.0043)
- 100 mg Sanifamid um 0.6h verringert (95% CI, -1.0 bis -0.2, p = 0.0034)

Für UPDRS Part III score zeigten beide Dosierung eine signifikante Reduktion relativ zu Placebo (50 mg: -1.8, 95% CI, -3.3 bis -0.4, p= 0.0138; 100 mg: -2.6, 95% CI, -4.1 bis - 1.1, p = 0.0006).

Der CGI-C wurde signifikant verbessert.

Andere sekundäre Endpunkte waren nur für die 100 mg Dosis verbessert/reduziert worden (6 von total 20 Endpunkten), bei täglichen Aktivitäten konnte die 50 mg Dosierung eine signifikante Verbesserung zeigen, wohingegen 9 von 20 Endpunkten keine signifikante Änderung aufwiesen.

Studie 2 (Bogohrain et al.; Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Mov Disord. 2014 Sep;29(10):1273-80. doi: 10.1002/mds.25961. Epub 2014 Jul 10.)

Studie 2 ist eine Fortsetzung der Studie 1 über 2 Jahre. Untersucht wurde die Veränderung der Dyskinesie Rating Scale während der On-Zeit nach 24 Monaten im Vergleich zu Placebo. Die Änderung in der Dyskinesie Rating Scale war gegenüber Placebo statistisch nicht signifikant.

Des Weiteren wurden Veränderung in der On-Zeit ohne problematische Dyskinesien, Veränderungen in Tagebuchkategorien, Veränderung in depressiven Symptomen und Lebensqualitätsmessungen, L-Dopa Dosisreduktion untersucht.

Die On-Zeit ohne problematische Dyskinesien im Vergleich zu Ausgangswerten (Beginn Studie 1 war für 50 mg Safinamid 1.01 Stunden (95% CI, 0.23 bis 1.11, p=0.0031) waren bei 100 mg Safinamid 1.18 Stunden (95% CI, 0.39 bis 1.27, p= 0.0002) und bei Placebo 0.34 Stunden. Die anderen Endpunkte waren statistisch signifikant reduziert. Für die Untersuchung der Lebensqualität bestehen nur explorative Daten.

Zusammenfassung

Safinamid ist ein MAO-B Hemmer, welcher im Gegensatz zu den anderen MAO-B Hemmern Selegilin und Rasagilin reversibel wirkt und lediglich als Zusatztherapie verwendet wird. Im Vergleich zu Placebo ist die On-Zeit ohne oder mit milden Dyskinesien erreicht (+30min nach 6 Monaten, resp. +60min nach 24 Monaten), diese Wirkung ist allerdings auf totale 11 h gering und ist somit nicht besser als Rasagilin im indirekten Vergleich. In diversen sekundären Endpunkten war häufig nur die 100mg Dosierung gegenüber Placebo statistisch signifikant überlegen. Einen Einfluss auf die Schwere der Dyskinesien hat Xadago nicht. Die von der ZI beschriebene zusätzliche glutaminerge Aktivität ist durch die Studien nicht belegt. Der therapeutische Stellenwert für den dritten MAO-B Hemmer bleibt fragwürdig.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit:

Hohes Interaktionspotential: gleichzeitige Anwendung von SSRIs, SNRIs, trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO Hemmern können hypertensive Krise (hoher Blutdruck, Kollaps), malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Schwitzen, Muskelrigidität, Hyperthermie, CPK Anstieg), Serotonin Syndrom (Verwirrtheit, Hypertonie, Muskelsteifigkeit, Halluzinationen) und Hypotonie auslösen. Impulskontrollstörungen; Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Ausgeben von Geld oder Kaufsucht, Essattacken (Binge-Eating) und zwanghaftes Essen können bei Patienten während der Behandlung mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln auftreten.

Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil anderer MAO-B Hemmer.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:

Xadago ist als 50 mg Filmtablette oder als 100 mg Filmtablette erhältlich. Beide Stärken sind jeweils als 30er resp. 100er Packung erhältlich. Therapeutische Dosierungen sind 50-100mg/Tag. Die beiden Dosisstärken sind daher zweckmässig.

Medizinischer Bedarf:

Das Parkinsonsyndrom ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. In der Schweiz leben rund 15'000 Betroffene. Parkinson betrifft etwa 1 Prozent der über 60-Jährigen und rund 3 Prozent der über 80-Jährigen. Bis zu 20 Prozent der Patienten sind bei der Diagnose jünger als 60 Jahre. Männer und Frauen sind etwa gleich oft betroffen. Xadago bietet eine Therapiealternative zu anderen Zusatztherapien zu Dopamin im mittleren bis späten Stadium des Parkinsons.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit den untenstehenden TQV Arzneimitteln auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Es wurden alle galenische Formen (also auch Sifrol) eingeschlossen. Apomorphin wurde für den TQV nicht berücksichtigt.

	Mechanismus	Totale mg/Packung	FAP	Tagesdosis	TTK
Comtan	COMT-Hemmer	6000	29.11	1000	Fr. 4.85
Tasmar		3000	47.71	450	Fr. 7.16
Sifrol ER	Nicht ergoliner Dopamin Agonist	90	301.32	2.5	Fr. 8.37
Sifrol		100	209.36	2.5	Fr. 5.23
Requip		420	186.78	15	Fr. 6.67
Requip Modu		224	72.81	15	Fr. 4.88
Neupro		224	199.54	8	Fr. 7.13
Azilect	MAO-B Hemmer	30	152.56	1	Fr. 5.09
Mittelwert TTK					Fr. 6.17

- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Xadago 50 mg, 30 Filmtabletten	Fr. 186.69	Fr. 230.70
Xadago 50 mg, 100 Filmtabletten	Fr. 594.44	Fr. 698.80
Xadago 100 mg, 30 Filmtabletten	Fr. 194.51	Fr. 239.70
Xadago 100 mg, 100 Filmtabletten	Fr. 620.48.	Fr. 728.70.