



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-SAFINAMIDA/V1/18122015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de safinamida (Xadago®)

**Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015**

Corrección de errores de 19 de marzo de 2018 y de 21 de enero de 2016 (ver al final)

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo debido a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas de la sustancia negra y otros núcleos, y también de neuronas no dopaminérgicas de diversas áreas del cerebro (1). La EP es de etiología desconocida y tiene una prevalencia de 150 casos por 100.000 habitantes (2), siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población después de la enfermedad de Alzheimer. Presenta una serie de manifestaciones clínicas motoras (hipocinesia, temblor y rigidez) y no motoras (fatiga, dolor, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, estreñimiento y disfunción cognitiva), siendo estas últimas las que se producen con frecuencia antes de la aparición de los síntomas motores de la EP. Los síntomas no motores influyen en la discapacidad del paciente, y se han relacionado con déficits de acetilcolina y noradrenalina (2). Se cree que el glutamato y otros neurotransmisores desempeñan papeles importantes en la patogénesis de los síntomas primarios, fluctuaciones motoras, discinesias y pérdida de células neuronales. Estos síntomas inciden de manera variable en la calidad de vida del paciente (3).

La EP generalmente se desarrolla en varias etapas. La inicial es el período que abarca entre el comienzo de los síntomas y la aparición de las complicaciones asociadas con la terapia farmacológica. Esta primera fase de la enfermedad dura aproximadamente 5 años y se presenta con síntomas de intensidad leve que normalmente no interfieren en la actividad social del paciente. La etapa intermedia, entre los 5 y 10 años después del comienzo de la enfermedad, está marcada por la aparición de las complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras) y la mayor intensidad de las manifestaciones no motoras. Se caracteriza también por un empeoramiento progresivo de los síntomas que interfieren en las actividades sociales. En la etapa avanzada los síntomas son graves, con importante repercusión social, con manifestaciones motoras que no responden al tratamiento farmacológico y síntomas neuropsiquiátricos y del sistema nervioso autónomo. Estas etapas son reflejadas en la escala Hoehn y Yahr que se utiliza para la clasificación de la enfermedad (que va de 0 al 5 siendo esta última la que se corresponde con una situación grave). La evaluación de la eficacia de los medicamentos antiparkinsonianos se determina utilizando las puntuaciones obtenidas en diferentes escalas validadas, particularmente la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), que incluye cuatro partes divididas en 45 ítems (con una puntuación máxima de 159 puntos). La parte I evalúa el estado mental, la conducta y el humor; la parte II evalúa las actividades de la vida diaria; la parte III evalúa el nivel motor y la parte IV analiza las complicaciones de la terapia. Además de estas escalas, también se utilizan para evaluar la eficacia las modificaciones en los tiempos ON (con y sin discinesias) y OFF (4).

En la actualidad, el tratamiento de la EP es exclusivamente sintomático, y tiene como objetivo terapéutico el conseguir la mejor

situación funcional posible para la adecuada realización de las actividades básicas de la vida diaria, mantener la independencia funcional durante el mayor tiempo posible y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Las estrategias de tratamiento dependen de la edad del paciente, la fase de la enfermedad, los síntomas que repercuten más negativamente en los pacientes, el balance beneficio/ riesgo de cada una de las opciones disponibles y otros factores (3,5). Actualmente existen varios medicamentos autorizados para la EP. La primera línea de tratamiento es la levodopa, precursor endógeno de la dopamina que siempre se administra asociado a un inhibidor de la descarboxilasa periférica como carbidopa o benserazida (LAAD). La levodopa es el tratamiento más eficaz para la EP, pero su utilización está asociada a efectos adversos importantes (discinesias y fluctuaciones motoras), presentando además fases de ON/ OFF(6). La fase OFF se define como la falta de movilidad (bradicinesia o acinesia), mientras que en una fase ON, el paciente es respondedor a levodopa, con independencia de que presente discinesias. Otros tratamientos de primera línea son los agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol, y rotigotina) y los medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa-B (IMAO-B): selegilina y rasagilina.

Los agonistas dopaminérgicos pueden ser elegidos en los pacientes con un inicio relativamente temprano de la EP (< 60 años) con el objetivo de posponer la introducción de levodopa; éstos tienen la ventaja de tener una semivida más larga y una farmacocinética más predecible que la levodopa. Los IMAO-B, se utilizan en monoterapia en EP temprana. Tanto los agonistas dopaminérgicos como los IMAO-B se pueden añadir a levodopa en pacientes en fases avanzadas de la EP para reducir las complicaciones motoras y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Como tratamientos de segunda línea se encuentran los agonistas dopaminérgicos derivados ergóticos (bromocriptina, cabergolina) que tienen un peor perfil de seguridad que los agonistas dopaminérgicos descritos anteriormente (7). Los anticolinérgicos (trihexifenidilo, biperideno) son discretamente eficaces en el control del temblor parkinsoniano pero se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca deterioro cognitivo en el paciente de edad avanzada. Los inhibidores de la catecol-amino-metiltransferasa –COMT– (entacapona, tolcapona), que reducen el metabolismo de la levodopa (por lo que incrementan su semivida y efecto terapéutico), están indicados en combinación con levodopa/ inhibidor de la LAAD periférica para pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con estas combinaciones. Por último, la amantadina, que potencia la liberación de dopamina de las vesículas de almacenamiento, tiene un modesto efecto antiparkinsoniano y podría utilizarse en algunos pacientes con síntomas leves que son intolerantes a levodopa o agonistas dopaminérgicos (5).

En pacientes no respondedores, existen alternativas como la apomorfina subcutánea en bolo y en perfusión subcutánea continua y la levodopa/ carbidopa de administración intestinal (3,5).

### SAFINAMIDA (XADAGO®) (1,8)

Safinamida (Xadago®) ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

### Farmacología (8)

Safinamida actúa mediante un mecanismo dopaminérgico y otros no dopaminérgicos. Es un inhibidor reversible y selectivo de la MAO-B. Además, safinamida se asocia a la inhibición dependiente

del estado de los canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ) dependientes del voltaje controlando la excitabilidad neuronal y de la modulación de la liberación estimulada de glutamato.

El tratamiento con safinamida se debe iniciar con 50 mg una vez al día, pudiéndose incrementar a 100 mg/ día en función de las necesidades clínicas del paciente. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave.

Safinamida se puede tomar con o sin alimentos. Antes de iniciar el tratamiento con safinamida en pacientes que tomen inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), se debe considerar un periodo de reposo farmacológico correspondiente a 5 semividas del ISRS (ver sección 4.5 de la ficha técnica de Xadago®).

#### **Eficacia (1)**

El desarrollo clínico de safinamida en la enfermedad de Parkinson ha incluido pacientes en fase temprana de EP añadido a agonistas dopaminérgicos, y en pacientes con enfermedad media-avanzada en combinación con levodopa y otros agentes antiparkinsonianos.

#### Eficacia como tratamiento complementario de un agonista dopaminérgico en pacientes en fase inicial sin fluctuaciones motoras

Se presentaron tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con PBO (placebo) (estudio 009 de búsqueda de dosis, estudio 015 y el estudio MOTION). Además, se presentó también una extensión del 015 (estudio 017), que fue doble ciego, controlado con PBO de 12 meses de duración.

El estudio 009, doble ciego de búsqueda de dosis, incluyó 172 pacientes con EP sin fluctuaciones motoras. Se incluyeron tanto pacientes sin tratamiento previo como pacientes con una dosis estable de agonistas dopaminérgicos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos 1 mg/ kg dosis; 0,5 mg/ kg dosis o PBO durante un período de 12 semanas. Los sujetos que previamente tomaban un sólo agonista dopaminérgico mantuvieron su tratamiento.

La variable primaria fue la mejoría en un  $\geq 30\%$  de los síntomas motores en la escala UPDRS III a las 12 semanas, siendo significativamente mayor la tasa de respuesta para el grupo de 1 mg/ kg vs. PBO (37,5 vs. 21,4) pero no para el grupo de 0,5 mg/ kg (30,9 vs. 21,4).

Tras el análisis de los subgrupos de pacientes *de novo* y tratados con agonistas dopaminérgicos, se observa que el efecto global es en gran medida dependiente del efecto del fármaco usado en asociación a un agonista dopaminérgico, por ello se siguió el desarrollo clínico como tratamiento en combinación. El reducido tamaño muestral y la corta duración del tratamiento hacen que no se considere este estudio como pivotal.

En el estudio 015, de fase III se incluyeron 269 pacientes con EP, sin fluctuaciones motoras que tomaron un agonista dopaminérgico en monoterapia durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. El diagnóstico de Parkinson fue mínimo de 5 años y la puntuación en la escala Hoehn y Yahr fue de I-III. Durante las 24 semanas, la terapia dopaminérgica se mantuvo constante a menos que las necesidades clínicas del paciente obligaran al cambio de dosis o cambio de medicación. Los pacientes fueron asignados a safinamida una vez al día a dosis bajas (50-100 mg), safinamida una vez al día a dosis alta (150-200) o PBO durante un período de doble ciego de 24 semanas. Más del 90% de los pacientes recibieron la dosis máxima permitida en el rango, es decir, 100 mg/ día o 200 mg/ día.

La variable primaria fue el cambio en la puntuación motora UPDRS-III en la semana 24 en comparación con el valor basal. Se consideró como clínicamente relevante una diferencia de -3,3

puntos. Se observaron resultados significativos para la dosis de (50-100 mg) (1,9 puntos; 95% IC -3,7 a -0,1;  $p=0,042$ ), pero no significativos para el grupo de dosis de 150-200 mg (-0,4 puntos; 95%IC -2,3 a 1,4;  $p=0,65$ ). No se alcanzó la relevancia clínica predefinida en el protocolo.

Las variables secundarias fueron: tasas de CGI respondedores (*Clinical Global Impression*), los respondedores UPDRS-II ( $\geq 20\%$  o  $\geq 30\%$  de actividades en la vida diaria), MMSE (*Mini-Mental State*), Euro-Calidad de Vida (Euro-QOL), UPDRS-IV (Complicación de la terapia) y Cogtest (una batería de pruebas de la función cognitiva). En las variables de respondedores UPDRS-20% y % UPDRS-II se observó una mejora sin ajuste por comparaciones múltiples a favor de la dosis de 50 a 100 mg. El resto de variables secundarias no fueron significativas. Además, algunas variables secundarias dieron peores resultados en el grupo de safinamida en altas dosis que en el grupo PBO. No hubo diferencias significativas de las puntuaciones de calidad de vida entre el tratamiento activo y el PBO.

El estudio 017 de fase III, doble ciego controlado con PBO, es una extensión de 12 meses del estudio 015, incluyendo los pacientes de éste que decidieron mantenerse en su brazo original ( $n=227$  pacientes). La dosis del agonista dopaminérgico se podía aumentar o disminuir, y además, podía añadirse levodopa. La variable primaria fue el tiempo de intervención (tiempo desde la primera administración de la medicación del estudio hasta aumento de la dosis del agonista dopaminérgico, adición de otro agonista dopaminérgico, levodopa u otro medicamento antiparkinsoniano o interrupción por falta de eficacia). Las variables secundarias fueron las mismas que en el estudio 015.

Las tasas de retención, es decir, los pacientes del estudio 015 que estuvieron dispuestos a entrar en el estudio 017, fueron 76,6%; 88,9% y 86,7% de los sujetos a los que se les administró de 50 a 100 mg de safinamida/ día, 100 a 200 mg de safinamida/ día o PBO, respectivamente.

Para el tiempo de la intervención, no hubo diferencias significativas entre el tratamiento activo y el PBO. El tiempo medio de intervención fue de 559 días para los grupos de safinamida agrupados frente a 466 días en el grupo PBO. No se observaron diferencias significativas en el tiempo de intervención en la curva de Kaplan-Meier comparando el tratamiento activo vs. PBO ( $p$ -valor de Log Rank Test 0,3342).

En el estudio MOTION, también de 24 semanas de duración e incluyendo pacientes en fase inicial de EP estabilizados con agonistas dopaminérgicos en monoterapia, se incluyeron un total de 679 pacientes aleatorizados en tres grupos (safinamida 50 mg/ día, safinamida 100 m/ día y PBO). La variable primaria y las secundarias fueron las mismas que en el estudio 015. Los resultados en el cambio en las puntuaciones de UPDRS-III para el grupo de dosis de 50 mg vs. PBO fueron de -0,65 y para el grupo de 100 mg de -1,04; no siendo ninguna de las dos comparaciones estadísticamente significativa ( $p=0,26$  y  $p=0,07$ ; respectivamente).

#### Eficacia como tratamiento complementario de levodopa con o sin otros antiparkinsonianos en pacientes en fases avanzadas con fluctuaciones motoras

La eficacia se evaluó en dos estudios de fase III doble ciego, controlados con PBO de 24 semanas (estudio 016, estudio SETTLE). Además, se realizó un estudio de extensión del 016 que se denominó 018 y fue también doble ciego, controlado con placebo, y que tuvo una duración de 18 meses

Los criterios de inclusión fueron pacientes entre 30-80 años de edad, con un diagnóstico de EP idiopática de al menos 5 años (Estudio 16) o 3 años (SETTLE), con una puntuación en la escala de Hoehn y Yahr de I-IV durante una fase OFF y fluctuaciones motoras

con > 1,5 horas durante el día. El paciente debía haber estado recibiendo tratamiento con una dosis estable de levodopa (3-10 dosis al día de cualquier preparación de levodopa) y pudo haber estado recibiendo tratamiento concomitante con dosis estables de un agonista dopaminérgico y/ o un anticolinérgico y/ o amantadina y/ o un inhibidor de la COMT.

Los estudios 016 y 018 tienen dos brazos de dosis fija (safinamida 50 mg/ día, safinamida 100 mg/ día), mientras que SETTLE tiene una dosis flexible con un rango de 50 a 100 mg/ día de safinamida. La mayoría de los sujetos en el estudio SETTLE recibió y mantuvo la dosis diaria de 100 mg.

El estudio 016 se llevó a cabo principalmente en la India (80%), mientras que el estudio SETTLE fue multinacional. La variable principal de eficacia en éstos fue el cambio en el tiempo ON diario sin discinesia molesta (registro de 18 horas en el diario del paciente) a las 24 semanas. Las variables secundarias fueron: tasas de respondedores del 30% en la escala UPDRS-III, disminución del tiempo total en fase OFF, cambio en la escala UPDRS-III en la fase ON, tasas de respuesta CGI, Cogtest, UPDRS-II, puntuación del grado de discinesia durante la fase ON (*Dyskinesia rating scale*), cambio en *PDQ scale* (función mental y funcional en EP) QOL y cambio en la dosis de levodopa. Respecto a la relevancia clínica predefinida se estableció al menos una hora de mejoría en el tiempo ON-OFF y una mejora en UPDRS del 30% (super-respondedores).

En el estudio 016 (n=669 pacientes), el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 del tiempo ON sin discinesias molestas aumentó en los tres grupos de pacientes. El cambio medio fue de 0,97 (DE 2,38) horas para el grupo PBO; 1,37 (DE 2,75) horas para el grupo safinamida 50 mg/ día, y 1,36 (DE 2,63) horas para safinamida 100 mg. La diferencia versus PBO fue de 0,51 (95% IC 0,07 a 0,9; p=0,00223) para safinamida 50 mg y de 1,28 (95% IC 0,12 a 0,99 p<0,013) para safinamida 100 mg. La diferencia versus PBO fue estadísticamente significativa para ambos grupos de dosis.

En el estudio SETTLE (n=549) el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 del tiempo ON sin discinesias molestas aumentó en los dos grupos de pacientes. En la semana 24, el cambio medio desde la basal fue de 0,56 (DE 0,15) horas para el grupo PBO y 1,52 horas para las (DE 0,15) horas para el grupo safinamida 50-100 mg/ día. La diferencia versus PBO fue estadísticamente significativa (p <0,001).

En cuanto al análisis de las variables secundarias y la disminución del tiempo OFF, en el estudio 016 el cambio medio fue de -1,3 horas para ambos grupos de safinamida y de -0,7 horas para el grupo PBO. En el estudio SETTLE fue de -1,56 horas para el grupo safinamida y de -0,62 horas para el grupo PBO. La puntuación en la escala UPDRS III en el tiempo ON versus PBO fue estadísticamente significativa en todos los grupos de tratamiento en comparación con PBO en los dos estudios. La mejora en puntuación de la discinesia en la fase ON no fue estadísticamente significativa. En el estudio SETTLE, se observaron mejoras en variables asociadas a la calidad de vida del paciente (PDQ-39 y EQ-5D).

En un análisis *post-hoc* de respondedores en cuanto a la mejora de más de 30 minutos en tiempo ON, no siempre obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, como se muestra en la siguiente tabla 1.

Se realizaron análisis adicionales en los pacientes en tratamiento con levodopa y con fluctuaciones motoras de los estudios 016 y SETTLE, con el objetivo de estudiar la relevancia clínica del cambio desde el basal respecto a la semana 24 en variables como tiempo ON, tiempo OFF, UPDRS III, PDQ-39, CGI-change. Estos análisis evaluaron las dosis de safinamida de 50 y 100 mg/ día por separado.

La dosis de safinamida de 100 mg mostró un patrón consistente de mejoría en comparación con el PBO, en cuanto a la respuesta en ON sin discinesias molestas y el tiempo de OFF, discinesia, PDQ-39 o UPDRS III y CGI.

**Tabla 1. Análisis de respondedores y reducción en la dosis de levodopa**

Brazo de estudio	ESTUDIO 016			ESTUDIO SETTLE	
	PBO n=222	50 mg/día n=223	100 mg/día n=224	50-100 mg/día n=274	PBO n=275
% reducción de levodopa	-2,12%	-1,41% 0,14	-3,21% 0,11	-0,97	-0,91 0,018
<b>Definición de respondedores <i>post hoc</i></b>					
Mejora > 30 minutos ON	50,5%	61,0%*	63,4%*	-	-
Mejora > 30 minutos ON sin incremento de discinesia y tiempo OFF.	40,1%	44,4%	51,8%*	42,3%	32,7%*
Mejora > 30 minutos ON y disminución del tiempo OFF > 30 minutos y mejora > 30% de UPDRS III	19%	26,5%*	28,6%*	14,6%	9,5%

\*p<0,05

Los pacientes del estudio 016 voluntariamente pudieron entrar en el estudio 018, permaneciendo en el mismo grupo de tratamiento al que fueron asignados al azar en un principio. En total, incluyendo el estudio 016 la duración del ensayo fue de 24 meses. El estudio 018 fue doble ciego, controlado con PBO, de 18 meses de duración donde se analizó la eficacia y la seguridad de safinamida 50 mg/ día y 100 mg/ día, como tratamiento adicional a levodopa con o sin otros medicamentos antiparkinsonianos.

En total siguieron el estudio el 64%; 64,3% y el 67% de los sujetos iniciales tratados con PBO, 50 mg de safinamida al día ó 100 mg de safinamida al día (n=544). En el estudio 018 la variable principal de eficacia fue el cambio medio en la escala de discinesia DRS (*Dyskinesia Rating Scale*) desde el estado basal del estudio 016 hasta el final del 018. Después de un total de 24 meses, no se observaron mejorías estadísticamente significativas, siendo de -0,51 para safinamida 50 mg/ día y de -0,28 para safinamida 100 mg/ día versus PBO. Tras realizar un estudio *post-hoc* de subgrupos, en los pacientes con una puntuación DRS > 4 (discinesia de moderada a grave al inicio del estudio), se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio en la escala DRS desde la situación basal en el grupo de safinamida 100 mg/ día vs. PBO (p=0,03). Respecto a la variable secundaria de aumento del tiempo ON, se observó un aumento significativo para ambas dosis de safinamida vs PBO en el período de extensión de 24 meses, obteniéndose una p=0,0031 para 50 mg y p=0,0002 para 100 mg, siendo las diferencias vs. placebo (95% IC) de [0,67 (0,23 - 1,11)] y [0,83 (0,39 - 1,27)] respectivamente.

#### Eficacia en el deterioro cognitivo

Como estudio de soporte se presentó el estudio 024 aleatorizado, doble ciego, controlado con PBO, en el que se investigó el efecto de safinamida 100 mg/ día en el funcionamiento cognitivo en 103 pacientes con Parkinson con deterioro cognitivo leve en tratamiento estable con otros medicamentos dopaminérgicos. Según la evaluación cognitiva de Montreal, la puntuación total al inicio fue de 22,6 (DE 2,79), indicando una alteración leve (una puntuación de 26 puntos se considera normal). La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación en la escala Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) desde el inicio hasta el final del estudio (semana 12) o interrupción del tratamiento. El grupo de safinamida tuvo una media (DE) de cambio de 2,1 (7,37), y el grupo de placebo de 2,4 (7,64). La diferencia de medias LS (SE) entre los grupos de safinamida y placebo fue de -0,20 (1,547). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,8969).

## Seguridad (1)

El perfil global de seguridad de safinamida se basa en los resultados de 37 ensayos desarrollados en más de 3.169 sujetos. Alrededor de la mitad de los pacientes (49%) fueron expuestos a safinamida durante más de un año. Ninguno de los pacientes en fases tempranas fue expuesto a este tratamiento durante más de tres años. El 71% de los pacientes en fase avanzada fueron tratados con safinamida durante más de un año y el 16% (n= 169) de los pacientes durante más de cuatro años. Cabe destacar que los pacientes con enfermedad hepática, renal o cardiovascular graves fueron excluidos de los estudios.

La incidencia global de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue de 76,1% para los grupos de safinamida y el 75,8% para PBO.

En pacientes con EP en fases iniciales, los eventos adversos graves se produjeron en el 6,9 % de los pacientes tratados con safinamida y un 5% en PBO. La retirada del tratamiento debido a eventos adversos fue de un 3,9% para la dosis de 50 mg de safinamida, de un 5,4% para 100 mg de safinamida y un 6,7% para 150-200 mg de safinamida al día. La mortalidad en estos pacientes fue de un 1%.

En pacientes con EP en fases avanzadas, los eventos adversos graves se produjeron en el 12,9% de los pacientes tratados con safinamida y un 11,5% con PBO. Los pacientes en etapas tardías de EP tuvieron más efectos adversos con la dosis de 50 mg de safinamida/ día (88,5%) que con la dosis de 100 mg/ día (79,3%). La retirada del tratamiento debido a eventos adversos fue de 9,1% para una dosis de 50 mg safinamida/ día y de 6,1% para 100 mg de safinamida/ día. Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados en las fases tardías fueron trastornos del sistema nervioso (38-60%), trastornos gastrointestinales -náuseas y vómitos- (22-27%), infecciones e infestaciones (18-22%), trastornos músculo esqueléticos (20-30 %), y trastornos oftalmológicos (16-27%). Cerca del 15-20% de los pacientes en fases iniciales y avanzadas experimentaron acontecimientos adversos psiquiátricos (insomnio, depresión, ansiedad y alucinaciones), tendiendo a disminuir con el aumento de la dosis de safinamida.

Los acontecimientos adversos graves fueron casi dos veces más frecuentes entre los pacientes en fases avanzadas en comparación con los pacientes tratados con safinamida en fases iniciales (12-14% vs. 7,8%). Los pacientes mayores experimentaron más efectos adversos que los más jóvenes y tratados en fases tempranas.

La discinesia se consideró leve o moderada en la mayoría de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis debido a la discinesia, sin embargo 8 pacientes en el grupo de safinamida (1,1%) y un paciente en el grupo PBO (0,2%) abandonaron el tratamiento debido a la discinesia. Se observó un aumento en la incidencia de discinesia en los pacientes en fases medias y avanzadas de EP, siendo un 25,1% en el grupo de safinamida y un 13,9% en el grupo de placebo (9).

Al contrario de la mayoría de los eventos adversos, la aparición de hipotensión ortostática tendió a aumentar con dosis crecientes de safinamida en ambas fases de EP.

No se observaron diferencias significativas entre safinamida y PBO en valores ECG.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento con safinamida fue del 2,6% (1,7 por 100 personas-año) y durante el tratamiento con PBO fue del 1,2% (1,3 por 100 personas-año). Las causas más frecuentes de muerte fueron los trastornos cardíacos, trastornos generales e infecciones. Un 0,5% de los pacientes tratados con safinamida y un 0,24% tratados con placebo en fases iniciales de EP murieron durante el seguimiento. En los pacientes en fases tardías se

describieron unas tasas de mortalidad de un 2,50% para el grupo de safinamida y un 2,01% para el grupo de placebo.

Se observaron trastornos del control de los impulsos en menos del 0,5% de los pacientes. Safinamida no mostró ningún aumento en el riesgo de eventos adversos sugerente de las tendencias suicidas, comportamiento impulsivo, abuso de drogas, la dependencia o la retirada, o eventos adversos neuropsiquiátricos.

Tras evaluar los datos preclínicos, se observó un potencial riesgo de degeneración de la retina. En los estudios clínicos se cuantificaron un 2,2% de pacientes en fases iniciales de EP con dosis de safinamida entre 150-200 mg con este efecto adverso vs 0,2% en el grupo PBO. Se realizaron diferentes evaluaciones oftalmológicas en los estudios 015, 017, 016, 018, MOTION y SETTLE. En estos estudios, los resultados fueron similares para el tratamiento activo y PBO.

Tras el análisis por subgrupos en función de la medicación concomitante no se observaron diferencias entre pacientes tratados con levodopa sola frente a los que tomaban levodopa y agonistas de la dopamina.

Se presentaron los datos de seguridad durante tres períodos diferentes de tiempo de exposición (0-6 meses, 6-12 meses, y  $\geq 12$  meses), y demostraron que la incidencia de eventos adversos disminuyó con el tiempo de exposición y que no había evidencia de nuevos eventos adversos emergentes con la duración de la exposición.

Se realizaron tres estudios de interacción con tiramina oral e intravenosa y no se detectó ninguna elevación clínicamente significativa de la tensión arterial. Tampoco se restringió la ingesta de tiramina en los estudios clínicos.

## DISCUSIÓN

Safinamida está destinada al tratamiento de la enfermedad de Parkinson como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

Actualmente, las opciones terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras son levodopa/ inhibidor de LAAD (carbidopa, benserazida) en combinación con agonistas dopaminérgicos (ropirinol, pramipexol y rotigotina transdérmica), inhibidores de la MAO-B (selegilina, rasagilina) o inhibidores de la COMT (entacapona, tolcapona). Por otra parte, los medicamentos anticolinérgicos se utilizan para reducir los temblores y la amantadina para el alivio de los síntomas leves. Los pacientes con resistencia a los tratamientos anteriores tienen como alternativa la apomorfina subcutánea o el gel de levodopa intra-yeyunal.

Safinamida es un inhibidor reversible y específico de la MAO-B. También se ha descrito como antagonista de los canales de calcio, inhibidor de la recaptación de la dopamina y antagonista de la liberación de glutamato. Sin embargo, el principal efecto de safinamida es debido al mecanismo dopaminérgico. Actualmente existen otros inhibidores de la MAO-B para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pero que no combinan el resto de mecanismos de acción citados para safinamida. La diferencia entre su mecanismo de acción y su posible implicación en la reducción de la discinesia a pesar del aumento del tiempo ON no se ha podido confirmar en los ensayos clínicos presentados.

Respecto a los estudios realizados en enfermos con EP en fases iniciales, el estudio 009 se desestimó tras la evaluación del CHMP, por no ser reproducible. En el estudio 015 se definió como

relevancia clínica una diferencia de 3,3 pero safinamida sólo consiguió demostrar una diferencia de 1,9 puntos respecto a PBO para la dosis más baja, sin mostrar beneficios en otras variables secundarias de tasas de respondedores en la escala UPDRS III y CGI. En el estudio MOTION, más representativo de población europea, no se observaron diferencias significativas en la variable primaria. Además, los problemas metodológicos a la hora de evaluar las variables primarias y la falta de relevancia clínica del efecto observado se consideraron inciertos, a pesar del análisis de los datos agrupados que se realizó a posteriori dadas las diferencias de regímenes posológicos y la duración de los ensayos. Cabe destacar que se ha descrito que la diferencia clínica significativa mínima que debe demostrar un antiparkinsoniano en la puntuación total de UPDRS es de 4,3 puntos, o bien 2,5 puntos en la parte motora de la escala (M-UPDRS-UPDRSIII)(10). Otros IMAOs-B han demostrado eficacia en fases iniciales aunque con efecto más modesto que la levodopa y que los agonistas dopaminérgicos (11).

El estudio a largo plazo sobre el tiempo de cambio del tratamiento, no es concluyente (estudio 017). Por ello, el CHMP consideró el beneficio/ riesgo negativo en estos pacientes.

En cuanto al posible efecto neuroprotector (estudio 024), no tiene un impacto significativo en el funcionamiento cognitivo a corto plazo, como parece demostrar rasagilina en pacientes que son tratados en las fases iniciales y son evaluados a largo plazo (2). Por ello, se debería tener en cuenta el deterioro cognitivo del paciente previamente a la prescripción de safinamida.

En relación a los ensayos en los que se estudió el efecto de safinamida en pacientes con EP en fases medias o avanzadas que estuvieron tratados con levodopa, los tres estudios presentados indicaron superioridad de safinamida, en comparación con el PBO, en las dosis establecidas de 50 y 100 mg/ día en las variables principales y secundarias. El efecto más relevante de safinamida cuando es administrado concomitantemente con levodopa fue la mejora en el tiempo ON sin discinesia molesta. Sin embargo, la puntuación de discinesia en la fase ON no mejoró y en los estudios post hoc de análisis de respondedores (mejora en un 30% del período ON) los resultados no siempre se mostraron estadísticamente significativos. En general, safinamida mejoró muy discretamente el tiempo ON y OFF, las puntuaciones de las variables secundarias y la percepción de los pacientes en cuanto a su calidad de vida.

El efecto del periodo ON se mantuvo al final de la fase de tratamiento doble ciego de 24 meses (estudio de extensión 018) con las dos dosis de safinamida en comparación con el PBO. Cabe destacar que en la fase de extensión, el efecto fue más robusto en el brazo de 100 mg de safinamida.

En la práctica clínica la cuantificación de la relevancia clínica de los tratamientos en estas fases avanzadas no es tan precisa como en fases iniciales y en general es medida por la parte IV de UPDRS, relacionada con las complicaciones producidas por el tratamiento (12). La no inclusión de un comparador activo en ninguno de los ensayos hace que no se pueda establecer las diferencias del tamaño del efecto respecto a estas alternativas. Safinamida en combinación con levodopa aumentó significativamente el tiempo ON sin discinesia molesta en los dos estudios principales: en el estudio 016 los resultados fueron: 0,97 horas (PBO); 1,37 horas (safinamida 50 mg), y 1,36 horas (safinamida 100 mg). En el estudio SETTLE fue de 0,56 horas (PBO) y 1,52 horas (safinamida 50-100 mg).

La heterogeneidad de los resultados de los estudios 016 y SETTLE puede explicarse parcialmente por la población incluida en el estudio (el estudio 016 se llevó a cabo en tres países e incluyó una gran proporción de pacientes de la India (80%), mientras que el estudio SETTLE se realizó en más de 20 países y tuvo una distribución más equitativa de los pacientes a través de diferentes etnias y regiones geográficas. Además, la dosis media diaria de

levodopa fue mayor en el estudio SETTLE que en el 016 (750 mg vs. 600 mg respectivamente). En la bibliografía se describe una alta variabilidad de resultados en el efecto clínico de otros tratamientos en la enfermedad de Parkinson, cuantificando unas mejoras entre 0,51 horas ó 1 hora en el período ON para pramipexol y rasagilina respectivamente (13).

En cuanto a la evaluación de la reducción del tiempo OFF, manifestado generalmente por temblor, rigidez o entecimiento del paciente es considerado como informativo de la eficacia de tratamientos como inhibidores de la COMT, agonistas dopaminérgicos, IMAOs-B y amantadina. Safinamida en combinación con levodopa disminuyó significativamente el tiempo OFF en los dos estudios principales (en 0,6 y 1 hora en el estudio 016 y en SETTLE respectivamente). Selegilina demostró mejorar el tiempo OFF en 1,5 h (2,2 horas/ día selegilina vs. 0,6 horas/ día PBO) (14). Rasagilina redujo el tiempo OFF en 0,78 h (1,85 horas rasagilina vs. 0,94 horas el PBO) en el estudio PRESTO (15). En el estudio LARGO tanto rasagilina como entacapona redujeron el tiempo OFF en 0,78 y 0,8 h respectivamente respecto a placebo (1,18 h rasagilina; 1,20 horas entacapona y 0,4 h placebo) (16). Además rasagilina demostró una relevancia clínica de un 1,8 en la escala UPDRS III y de 2,4 en la escala UPDRS de puntuación total (12,17). Aunque el estudio no se diseñó para detectar diferencias entre los dos fármacos, en ambos grupos de tratamiento se redujo la dosis de levodopa (-24 mg en el brazo de rasagilina y -19 mg en el brazo de entacapona) (17).

Respecto al beneficio clínico a largo plazo (estudio 018) evaluado a través de la mejora en la escala de puntuación de discinesia, no se consiguieron diferencias estadísticamente significativas excepto en el análisis post hoc del subgrupo con discinesia de moderada a grave en el estado basal. En un ensayo clínico que incluye a 157 pacientes que fueron tratados con selegilina en combinación con levodopa se observó una mejora significativa del control de los síntomas después de siete años de tratamiento (18).

En cuanto a la seguridad, safinamida se toleró bien y las reacciones adversas están en línea con las descritas para otros IMAOs B. A pesar de que en comparación con éstos la frecuencia de eventos adversos parecer ser un poco menor, esto puede ser debido a la heterogeneidad en la selección de los pacientes en los diferentes ensayos. Los efectos adversos asociados con el uso de IMAOs-B son intolerancia gastrointestinal, alucinaciones, edema, somnolencia, hipotensión ortostática (responsable de discontinuación de tratamiento). Safinamida no parece estar asociado con alteraciones en el control de los impulsos, reacción adversa sí descrita para rasagilina en combinación con levodopa y para otros agonistas dopaminérgicos, lo que puede suponer un aspecto positivo respecto a otros medicamentos dopaminérgicos (19).

Aunque se observó un aumento de la incidencia de discinesia especialmente en pacientes mayores, en general fueron leves, no dosis-dependientes y estuvieron asociadas con un aumento del tiempo-ON. También se observó un aumento de los efectos adversos psiquiátricos, relacionados principalmente con el tratamiento concomitante de levodopa al aumentar el tono dopaminérgico del paciente. La experiencia en pacientes mayores de 75 años es limitada, y se debe tener precaución en la utilización de este medicamento en dicha población.

La preocupación por un posible riesgo de degeneración de la retina, potenciado por los datos preclínicos en ratas, ha sido punto de estudio durante la evaluación concluyéndose que no apuntaba a un efecto desfavorable en un período de 1,5 a 2 años.

A pesar de que es esperable que los pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad tuvieran una mayor incidencia de efectos adversos respecto a los pacientes en fases iniciales, los ensayos clínicos realizados con safinamida no mostraron con claridad esta diferencia. Esto puede ser debido a que los pacientes en

fases avanzadas ya estaban polimedrados y por ello los efectos adversos ya los presentaron previamente al inicio de safinamida. Cabe destacar que dada la medicación concomitante de los pacientes del ensayo, los efectos adversos pueden ser atribuidos a safinamida, a otros principios activos, o a ambos. El perfil de seguridad para diferentes combinaciones puede ser distinto y se debe evaluar individualmente por paciente. Respecto al perfil de interacciones, tanto selegilina como rasagilina se han relacionado, en el caso de ingesta concomitante de alimentos ricos en tiramina o tratamiento concomitante con otros antidepresivos, con crisis hipertensivas y síndrome serotoninérgico. Sin embargo, con las dosis generalmente recomendadas no se espera un riesgo alto de producirse esta reacción adversa (20). Por este motivo, el manejo de los pacientes en tratamiento con safinamida en cuanto a las posibles interacciones en comparación con el resto de los IMAOs-B probablemente no debería ser diferente en la mayoría de los casos, aunque se debe tener en cuenta que safinamida, a diferencia de rasagilina, no parece interactuar con entacapona.

En cuanto al cumplimiento posológico de los pacientes, a pesar de que este medicamento se administra una vez al día como el resto de IMAOs-B (excepto selegilina que puede ser dos veces al día), hay que tener en cuenta que los pacientes están en tratamiento con levodopa/inhibidor LAAD que ya exige varias administraciones al día.

## CONCLUSIÓN

Safinamida puede ser una alternativa terapéutica en pacientes con Parkinson que se encuentran en la fase media o avanzada de la enfermedad con fluctuaciones motoras, en combinación con levodopa y/u otros medicamentos dopaminérgicos.

Safinamida presenta eficacia discreta en los tiempos ON/ OFF. Además, no se dispone de comparaciones directas con otras alternativas y no se ha podido establecer que el control motor de estos pacientes sea mejor respecto al efecto que producen otros IMAOs-B con un perfil de seguridad similar.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La elección entre safinamida y sus alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. EPAR Xadago. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002396/human\\_med\\_001847.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002396/human_med_001847.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
2. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Rasagiline: effectiveness and protection in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2010 Nov 1; 51(9):535-541.
3. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013 Jan; 20(1):5-15.
4. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease 2012; Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf).
5. Guía oficial de práctica clínica de la enfermedad de Parkinson. Sociedad Española de Neurología. 2009; Disponible en: [http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA\\_SEN\\_Parkinson.pdf](http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_Parkinson.pdf).
6. Ficha técnica de Madopar 200 mg/50 mg comprimidos. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresEntaciones&codigo=52146>.
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg35/evidence/full-guideline-194930029>.
8. Ficha técnica de Xadago (safinamida). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
9. Summary of the risk management plan (RMP) for Xadago (safinamide). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002396/WC500179035.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002396/WC500179035.pdf).
10. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010 Jan; 67(1):64-70.
11. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD006661.
12. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis* 2014; 2014:467131.
13. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Apr 11; 66(7):983-995.
14. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Bertoni JM, Zydis Selegiline Study Group. Zydis selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004 Apr; 19(4):426-432.
15. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005 Feb; 62(2):241-248.
16. Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Drugs* 2012 Mar 26; 72(5):643-669.
17. Elmer LW. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Nov; 19(11):930-936.
18. Pahlagen S, Heinonen E, Haggglund J, Kaugesaar T, Maki-Ikola O, Palm R, et al. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2006 Apr 25; 66(8):1200-1206.
19. Vitale C, Santangelo G, Erro R, Errico D, Manganelli F, Improta I, et al. Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Apr; 19(4):483-484.
20. Waters CH. Fluoxetine and selegiline-lack of significant interaction. *Can J Neurol Sci* 1994 Aug; 21(3):259-261.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(Por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, y la Federación Española de Parkinson han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

### **Corrección de errores:**

Con fecha 21 de enero de 2016, se ha corregido el siguiente error:

En la página 1 y 4, referente a la indicación terapéutica, donde decía:

Safinamida (Xadago®) ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones motoras.

Ha pasado a decir:

Safinamida (Xadago®) ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

### **Corrección de errores:**

Con fecha 19 de marzo de 2018, se han corregido los siguientes errores:

En la página 1 al final de la primera columna donde decía:

La evaluación de la eficacia de los medicamentos antiparkinsonianos se determina utilizando las puntuaciones obtenidas en diferentes escalas validadas, particularmente la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), que incluye cuatro partes divididas en 199 ítems.

Ha pasado a decir:

La evaluación de la eficacia de los medicamentos antiparkinsonianos se determina utilizando las puntuaciones obtenidas en diferentes escalas validadas, particularmente la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), que incluye cuatro partes divididas en 45 ítems (con una puntuación máxima de 159 puntos).

En la página 7 se ha eliminado la frase: “Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión de armonización en el ámbito de la atención primaria y comunitaria pueden consultarse en la página web [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)”.