

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
6 januari 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2649986

Datum  
4 april 2006

Ons kenmerk  
PAK/26037539

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 06/10: rasagiline (Azilect®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 6 januari 2006 heeft u het CVZ verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot rasagiline (Azilect®) tabletten 1 mg. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het als bijlage toegevoegde CFH-rapport 06/10.

Rasagiline is bestemd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Het betreft zowel de toepassing als monotherapie als het gebruik als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering.

Volgens CFH-rapport 06/10 heeft rasagiline noch als monotherapie noch als aanvullende therapie een therapeutische meerwaarde boven selegiline. Er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen beide middelen. Naar het oordeel van de CFH is rasagiline onderling vervangbaar met selegiline. Rasagiline kan dan ook samen met selegiline in cluster ON04BDAO V op bijlage 1A worden geplaatst. Als standaarddosering kan 1 mg worden gehanteerd. Dit oordeel over de plaats in het GVS wijkt af van de claim van de fabrikant.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen  
Voorzitter



*Rapport*

## **CFH-rapport 06/10**

**rasagiline (Azilect®)**

Op 4 april 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

26037551

***Afdeling***

PAKKET

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	rasagiline (Azilect®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats rasagiline (Azilect®) in het GVS
3	2.a.7.	Eindconclusie
3	2.a.8.	Literatuur
3	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 januari 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Azilect®

## 1. Inleiding

In de brief van 6 januari 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Azilect®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. rasagiline (Azilect®)

#### **Samenstelling**

Rasagiline (als mesilaat). Tablet 1 mg.

#### **Indicatie**

De ziekte van Parkinson, als monotherapie of als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor rasagiline op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering, omdat het niet onderling vervangbaar wordt geacht met selegiline, een andere MAO-B-remmer of met entacapon, een COMT-remmer, of een van de andere Parkinsonmiddelen. De fabrikant beschouwt het gebruik als aanvullende therapie als de hoofdindicatie, omdat dat de grootste patiëntenpopulatie wordt geacht.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. De middelen bij de ziekte van Parkinson zijn in het GVS onderverdeeld in de volgende clusters:

Op bijlage 1A zijn 4 groepen antiparkinsonmiddelen opgenomen: levodopa met decarboxylaseremmer, dopamine agonisten, selegiline (cluster 0N04BDAO V) en centraal werkende parasymphaticolytica. Op bijlage 1B zijn amantadine (Symmetrel®) en entacapon (Comtan®) opgenomen. Voor vergelijking komt in eerste instantie selegiline, de enige andere MAO-B remmer die in Nederland is geregistreerd, in aanmerking. De groeps-ATC code van rasagiline is gelijk aan die van selegiline, en de 'Monoamine oxidase B inhibitors', nl. N04BD. Ook zal worden ingegaan op de door de fabrikant gemaakte vergelijking met entacapon.

#### *2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Rasagiline kan bij de ziekte van Parkinson worden toegepast als monotherapie of als aanvullende therapie (met levodopa). Zowel selegiline als de dopamine agonisten hebben een gelijksoortig breed toepassingsgebied bij de ziekte van Parkinson. Het indicatiegebied van entacapon is smaller, omdat het een hulpstof is zonder een zelfstandige werking bij

de ziekte van Parkinson. Entacapon is ook alleen in combinatie met levodopa geregistreerd. In het rapport van 18 februari 1999 heeft de Commissie Vergoedingslimieten Geneesmiddelen bij de beoordeling van entacapon geoordeeld dat deze niet kon worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Als reden wordt ondermeer genoemd dat entacapon verschilt in toepassingsgebied van de toen al opgenomen middelen, omdat entacapon alleen in combinatie met levodopa kan worden toegepast.

***Gelijke toedieningsweg***

Rasagiline is net als selegiline, entacapon en de dopamine agonisten in een orale toedieningsweg beschikbaar.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Rasagiline is net als selegiline, entacapon en de dopamine agonisten bestemd voor volwassenen.

***Klinisch relevante verschillen in eigenschappen***

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van rasagiline, dat als bijlage is toegevoegd. Hieruit komt naar voren dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen met selegiline zijn aangetoond.

In een direct vergelijkend onderzoek tussen rasagiline en entacapon was er bij toepassing als toegevoegde behandeling aan levodopa geen statistisch significant verschil in werkzaamheid en bijwerkingen. Rasagiline is evenals selegiline een MAO-B remmer, die één van de enzymen remt die zorgen voor de afbraak van dopamine in de hersenen. Entacapon is daarentegen een catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmer en heeft alleen een werking in combinatie met een levodopa/decarboxylaseremmer doordat het een stabielere levodopa plasmaspiegel geeft door remming van de omzetting van levodopa. De geneesmiddelgroepen MAO-B remmers en COMT-remmers hebben evenals de dopamine agonisten een andere plaats in de therapie van de ziekte van Parkinson en worden in een andere fase van de behandeling toegepast en kunnen in combinatie worden ingezet. Bij de ziekte van Parkinson is er verder in de behandeling sprake van een stapsgewijze aanpak, waarin verschillende geneesmiddelgroepen met een ander werkingsspectrum in verdere stadia van de ziekte worden ingezet en gecombineerd. Concluderend is de CFH van oordeel dat er tussen de MAO-B-remmers rasagiline en selegiline geen klinisch relevant verschil in eigenschappen is aangetoond.

***2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Op grond van een gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg en de afwezigheid van klinisch relevante verschillen in eigenschappen kan rasagiline als onderling vervangbaar worden beschouwd met selegiline.

#### *2.a.5. Standaarddos*

Er is voor rasagiline geen DDD vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddos van 1 mg voor. Dit komt overeen met de aanbevolen dagdosering in de SPC.

#### *2.a.6. Conclusie plaats rasagiline (Azilect®) in het GVS*

Op grond van bovenstaande overwegingen kan rasagiline als onderling vervangbaar worden beschouwd met selegiline en worden geplaatst in cluster ON04BDAO V op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 1 mg worden gehanteerd.

#### *2.a.7. Eindconclusie*

Rasagiline is onderling vervangbaar met selegiline en kan worden geplaatst op bijlage 1A.

#### *2.a.8. Literatuur*

Zie literatuur bij Farmacotherapeutisch rapport.

### **3. Conclusie**

Rasagiline is onderling vervangbaar met selegiline. Azilect® kan worden geplaatst op bijlage 1A in groep ON04BDAO V met een standaarddos van 1 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport rasagiline (Azilect®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rasagiline (Azilect). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met selegiline. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Als monotherapie in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson is rasagiline alleen vergeleken met placebo en heeft het een beperkt symptomatisch effect. In indirecte vergelijking lijkt het symptomatisch effect van rasagiline 1 en 2 mg als monotherapie vergelijkbaar met dat van selegiline. De vermeende neuroprotectieve eigenschappen van MAO-B remmers bij gebruik aan het begin van de behandeling zijn onvoldoende bewezen. In een later stadium van de ziekte kunnen MAO-remmers als rasagiline bij optreden van motorische complicaties aan de bestaande medicatie worden toegevoegd.

De bijwerkingen lijken grotendeels vergelijkbaar met die van selegiline; slapeloosheid is echter niet als bijwerking bij rasagiline gemeld. Vanwege de beperkte ervaring met rasagiline kan het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die zich pas uiteten bij langdurig gebruik niet worden uitgesloten. Speciale aandacht is nodig voor het optreden van melanomen. Rasagiline heeft iets minder contra-indicaties en mogelijk iets meer interacties dan selegiline. Het kan eenmaal daags worden gedoseerd. Een voordeel van rasagiline boven selegiline is niet aangetoond, terwijl de ervaring met rasagiline geringer is.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van de ziekte van Parkinson, als monotherapie of als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering heeft rasagiline geen aangetoonde therapeutische meerwaarde boven selegiline.

### 2. Inleiding

#### ***Rasagiline***

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Azilect.
<b><i>Samenstelling</i></b>	Rasagiline (als mesilaat). Tablet 1 mg.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	De ziekte van Parkinson, als monotherapie of als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering.
<b><i>Dosering</i></b>	1 mg eenmaal per dag (met of zonder levodopa).
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	MAO-B-remmer die door selectieve remming van het enzym monoamineoxidase-B de afbraak van dopamine in de hersenen remt.
<b><i>Bijzonderheden</i></b>	<a href="#">Bij de eerste aanvraag van rasagiline voor opname in het GVS (in april 2005) was de claim van de fabrikant clustering met entacapon. Nadat de conceptrapporten in juni 2005 aan de fabrikant zijn toegezonden heeft de fabrikant niet op deze rapporten gereageerd, maar de aanvraag ingetrokken. Nu ligt een</a>



	nieuwe aanvraag voor met een andere claim.
--	--

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijl. 1)

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Bij de ziekte van Parkinson is er een geleidelijk verlies van dopaminerge neuronen in de substantia nigra. De motorische ziekteverschijnselen bij de ziekte van Parkinson zijn direct gecorreleerd met de dopaminerge deficiëntie in de striatale zenuwuiteinden. Symptomen die in het algemeen optreden bij meer dan 50-60% vermindering van dopaminerge activiteit zijn: bewegingsarmoede/traagheid (hypo/bradykinesie), rigiditeit en gestoorde houdingsreflexen. Daarnaast wordt een tremor in rust bij ongeveer 60% van de patiënten gezien. Het ziekteverloop wordt naar klinisch beeld ingedeeld in stadia zoals beschreven door Hoehn en Yahr:

#### stadium klinisch beeld

- I unilateraal beeld
- II bilateraal beeld zonder evenwichtsstoornissen
- III bilateraal beeld met evenwichtsstoornissen; de patiënt kan nog zelfstandig functioneren
- IV bilateraal beeld met evenwichtsstoornissen; de patiënt heeft dagelijks hulp nodig
- V ernstig geïnvaleerde toestand; patiënt is aan stoel/bed gekluisterd en behoeft verpleegkundige zorg

Er is nog geen geneesmiddel, waarvan met zekerheid bekend is dat het de progressie van de ziekte kan tegengaan<sup>1</sup>. Daarom is in stadium I van de ziekte (volgens Hoehn & Yahr) doorgaans geen medicatie nodig en kan worden volstaan met training van de ADL (= algemene dagelijkse levensverrichtingen).

In Hoehn en Yahr stadium I,5/II zal medicatie vaak al nodig zijn. Bij matige tot ernstige beperkingen (Hoehn en Yahr stadium II,5/III) wordt tot een leeftijd van ongeveer 65-70 jaar gestart met een dopamineagonist en bij ouderen met de combinatie van levodopa met een decarboxylaseremmer. Indien een snel therapeutisch effect is gewenst, heeft levodopa met een decarboxylaseremmer de voorkeur. In een later stadium (IV) is een combinatie van levodopa met een dopamineagonist de volgende stap.

Door het voortschrijdende proces zal het lichaam na 3-4 jaar behandeling minder reageren op de gegeven medicatie (zgn. autonome resistentie). Verder kunnen bij behandeling met levodopa verschillende motorische complicaties optreden, o.a. het voorspelbaar (te vroeg) terugkeren van de parkinsonsymptomen aan het einde van een doseringsinterval ('end-of-dose' of 'wearing-off'). Deze voorspelbare motorische complicaties aan het einde van een dosisinterval hangen samen met het tijdstip van inname. Ze kunnen worden bestreden door het constant houden van de levodopaspiegel, bijvoorbeeld door het doseringsschema aan te passen (een extra dosering toe te passen). Het optreden kan volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)<sup>2</sup> verder worden verminderd door toevoeging van achtereenvolgens dopamine-agonisten, selegiline of entacapon. Verder heeft selegiline een gering symptomatisch effect als startbehandeling in een vroeg stadium van de ziekte. Het kan het moment van starten met levodopa met negen maanden uitstellen<sup>1</sup>.

Entacapon heeft alleen een plaats bij het optreden van vooral voorspelbare motorische complicaties ('wearing-off') en is daarbij onderzocht.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Rasagiline dient in eerste instantie te worden vergeleken met de andere MAO-B remmer selegiline. Gezien de formulering van de indicatie, - nl bij de ziekte van Parkinson, zowel als monotherapie of als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering -, komt vervolgens een vergelijking met dopamine-agonisten in aanmerking. Specifiek als aanvullende behandeling bij patiënten met gevorderde Parkinson met fluctuaties aan het einde van de levodopa dosering kan rasagiline ook worden vergeleken met de volgende stap na selegiline, nl met entacapon, ervan uitgaande dat andere dopamine-agonisten en selegiline al eerder zijn ingezet.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line en Cochrane, het laatst op *23 januari 2006*. Er is gezocht naar RCT's met de volgende zoektermen: <rasagiline AND selegiline AND Parkinson Disease>. Dit leverde niets op. Vervolgens is gezocht naar RCT's, meta-analyses of reviews met de zoektermen: <rasagiline> en met <selegiline AND Parkinson Disease> om een indirecte vergelijking te maken.

In de EPAR van Azilect<sup>3</sup> wordt beschreven dat de registratie vooral is gebaseerd op drie onderzoeken, een als monotherapie (TEMPO) en twee als aanvullende therapie bij levodopa (PRESTO en LARGO).

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van rasagiline is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid**

Werkzaamheid: Voor het meten van het effect van een behandeling op de verbetering van de motorische symptomen wordt als eindparameter in klinisch onderzoek vaak gebruik gemaakt van de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). De subschalen UPDRS II, - op algemene dagelijkse bezigheden (ADL) -gedurende 'on' en 'off' perioden-, en de UPDRS III, -op motorisch functioneren gedurende de 'on' periode-, zijn geaccepteerde en gevalideerde schalen.

De richtlijnen van de EMEA<sup>4</sup> eisen voor het meten van *symptoomverbetering in een vroeg stadium van de ziekte*: dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met een minimale duur van de onderhoudsbehandeling van 24 weken met als belangrijkste uitkomstmaat de verbetering van de motorische symptomen. De controle met placebo dient om het behandelings-effect te onderscheiden van spontane fluctuaties. Vooral in het beginstadium van de ziekte met lichte symptomen kunnen de motorische symptomen erg variëren en fluctueren.

De richtlijnen van de EMEA eisen voor het meten van symptoomverbetering bij Parkinsonpatiënten die al levodopa gebruiken:

Bij onvoldoende motorisch effect van levodopa: vóór de start van de studie moet de levodopadosis geoptimaliseerd zijn en na het begin van de studie mag de levodopadosis niet meer veranderen. De aanbevolen studie-eindpunten zijn motorische symptomen en ADL.

*Bij (dosisafhankelijke) motorische fluctuaties:* placebo-gecontroleerd vergelijkend onderzoek met de standaardbehandeling met een onderhoudsfase van tenminste 12 weken en met als belangrijkste uitkomstmaat afname van aantal, duur en intensiteit van de 'off'-periodes. Onderscheid moet worden gemaakt tussen de 'on' tijd met en zonder dyskinesie. Bij *dosisafhankelijke* motorische fluctuaties acht men een vermindering van de levodopadosis geen geschikte primaire uitkomstmaat en dient deze alleen ter validatie te worden bepaald, nl om uit te sluiten dat de gemeten werkzaamheid mogelijk een gevolg is van de reductie van de levodopadosis. Bij motorische fluctuaties, onafhankelijk van de levodopadosering, moet de levodopadosis en andere medicatie tijdens de studie constant blijven om een zuiver effect van de te onderzoeken stof te kunnen meten.

De *1 b-tekst/SPC*<sup>5</sup> meldt dat de werkzaamheid van rasagiline is vastgesteld in drie onderzoeken, een als monotherapie (TEMPO) en twee als aanvullende therapie bij levodopa (PRESTO en LARGO); zie tabel 1. De EPAR geeft aan dat er geen dosisrespons studies zijn uitgevoerd, maar dat de dosis is afgeleid uit vergelijkend potentie onderzoek (monotherapie) met selegiline. Uit de TEMPO studie kwam naar voren dat 1 en 2 mg vergelijkbaar waren en uit de PRESTO studie bleek 0,5 mg significant minder werkzaam.

#### *1. Als monotherapie bij het vroege stadium van de ziekte van Parkinson (tabel 1).*

Rasagiline is als monotherapie alleen vergeleken met placebo en niet vergeleken met de andere MAO-B remmer selegiline of met een dopamine-agonist.

In de **TEMPO studie** werden twee doseringen rasagiline in een 26 wekendurende studie vergeleken met placebo bij Parkinsonpatiënten (gemiddelde leeftijd 61 jaar) met een ziekteernst van hoogstens 3 op de gemodificeerde schaal van Hoehn en Yahr. Tenminste 6 weken voor de randomisatie werd gebruik van amantadine, levodopa, dopamine agonisten, selegiline en SSRI's gestaakt. Gedurende de studie mochten geen andere parkinsonmiddelen behalve parasymphatholytica worden gebruikt. Uitgesloten waren ondermeer instabiele aandoeningen zoals hartfalen vanaf NYHA klasse 2 en depressie. Het primaire eindpunt was de verandering in totale UPDRS in week 26 vergeleken met de uitgangswaarde. Secundaire eindpunten waren de respons (gedefinieerd als minder dan 3 punten verslechtering op de USPDRTotaal score), verandering gemeten op UPDRS-subschalen, de tijd tot behoefte aan levodopatherapie en het percentage patiënten dat levodopa nodig heeft. De geïnccludeerde patiënten hadden, ondanks de ruime inclusiecriteria, slechts geringe Parkinsonsymptomen (gemidd UPDRS van 25). Verder had een derde deel eerder dopaminerge middelen gebruikt en slechts een zesde bevond zich in Hoehn en Yahr stadium III; de gemiddelde ziekteduur was 1 jaar. Na 26 weken zat 95% van de patiënten nog in de studie. In de rasagiline armen was ongeveer tweederde van de patiënten responder, vergeleken met de helft van de patiënten in de placebo arm; een statistisch significant verschil. Er waren geen statistisch significante verschillen in de tijd totdat levodopa nodig was of in het percentage patiënten dat geen levodopa nodig had (88,8 % in de 1 mg arm en 83,3% in de 2 mg arm en 83,3% in de placebo arm).

In een vervolg van de TEMPO studie (2<sup>e</sup> fase) werden na een half jaar de patiënten in de placebogroep overgezet op 2 mg rasagiline. Het primaire eindpunt was de verandering in totale UPDRS in week 52 vergeleken met de uitgangswaarde. Ook de secundaire eindpunten waren gelijk aan die van het eerste deel van de studie. Het doel van deze vertraagde start was om een onderscheid te kunnen maken tussen het symptomatische effect en een mogelijk effect op het ziektebeloop. Behalve op de UPDRS totaal was er ook een significant verschil in het voordeel van de vroege starters gemeten op respons (alleen voor de 2 mg groep), maar niet op de tijd totdat dopaminerge medicatie nodig was. Het significante verschil op de UPDRS totaal tussen de vroege starters en de patiënten met vertraagde behandeling (zie tabel 1) kan worden geïnterpreteerd als een aanwijzing dat er na 1 jaar behandeling minder ziekteprogressie was opgetreden dan bij patiënten bij wie de

behandeling met 6 maanden was vertraagd. In een editorial<sup>6</sup> wordt deze studieopzet gezien als een belangrijke stap vooruit om een invloed op het ziekteproces aan te tonen.

Na de placebogecontroleerde fase was er een open vervolgfase met een vervolgduur tot meer dan 5 jaar. Van de patiënten met een vervolgduur van 2 jaar gebruikte 81,5% nog rasagiline zonder levodopa en van de patiënten met een vervolgduur van 5 jaar was dit nog 40%. In een niet gepubliceerd rapport over deze open vervolgfase<sup>7</sup> blijkt dat de vervolgduur tot 6,5 jaar was (gemiddeld 3 jaar) en dat alle patiënten waren overgezet op 1 mg rasagiline. In deze vervolgfase blijkt het significante verschil op de UPDRS totaal tussen de vroege starters en de patiënten met vertraagde behandeling uit het 1 jaar durende dubbelblinde vervolg, ook in een langere duur tot 6,5 jaar behouden te blijven.

De studie van **Stern MB et al** is een dosis respons studie waarin 2 mg rasagiline na 10 weken wel significant werkzaam was dan placebo en 1 mg niet. De studie had echter onvoldoende power om de werkzaamheid te bepalen.

**Tabel 1: Vergelijkende studies als monotherapie bij het vroege stadium van de ziekte van Parkinson**

Studie	n	Geneesmiddelen (mg/dag)	Resultaat; verandering tov uitgangswaarde in			Commentaar
			UPDRS-totaal	UPDRS-motorisch	UPDRS-ADL	
TEMPO <sup>8</sup> , TVP1012/232, N-Am, 60-61 jaar; 26 weken, n=404	134	Rasagiline 1 mg	-0,13*	-0,38*	0,16***	Hoehn en Yahr stadium is gemiddeld 1,9. De gemidd UPDRS was 25. 16-24% gebruikte parasymphaticolytica. Andere Parkinson co-medicatie was niet toegestaan. Er is geen significant verschil tussen 1 en 2 mg rasagiline.
	132	Rasagiline 2 mg	0,51*	0,65**	-0,02*	
	138	placebo	4,07	2,33	1,20	
2 <sup>e</sup> fase TEMPO <sup>9</sup> , N-AM, 0,5-1 jaar, n=371		Rasagiline 1 mg	3,01 <sup>a</sup>	n.s. <sup>c</sup>	n.s. <sup>c</sup>	Dubbelblind, gerandomiseerd vervolg van de TEMPO populatie.
		Rasagiline 2 mg	1,97 <sup>b</sup>	n.s. <sup>c</sup>	p=0.005	
		Vertraagd (na 6 mnd) rasagiline 2 mg	4,17			
Stern MB et al, 2004, VS, 10 wkn	15	Rasagiline 1 mg	-1,8 n.s.			Hoehn en Yahr stadium is gemiddeld 1,5-1,6. De UPDRS-uitgangswaarde is gemidd 18-21.
	14	Rasagiline 2 mg	-3,6****			
	14	Rasagiline 4 mg	-3,6****			
	13	placebo	-0,5			

\* p < 0,0001 tov placebo \*\* p < 0,005 tov placebo \*\*\* p < 0,0003 tov placebo \*\*\*\*p<0,05 tov placebo

<sup>a</sup> p=0,05 tov vertraagd rasagiline <sup>b</sup> p=0,01 tov vertraagd rasagiline <sup>c</sup> tov vertraagd rasagiline

### *Indirecte vergelijking van de monotherapie met selegiline*

In een Cochrane review over MAO-B-remmers in het vroege stadium van de ziekte van Parkinson zijn 10 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (9 met selegiline, 1 met lazabemide) opgenomen (**Macleod, 2005**)<sup>10</sup>. De gemiddelde vervolgduur was 5,8 jaar. Er was geen toegenomen sterfte in de MAO-remmerarm. Een vertraging van de ziekteprogressie is niet aangetoond, wel een gunstig effect op de motorische fluctuaties. Na 1 jaar was de verandering in UPDRS score met selegiline 3,8 punten minder dan met placebo en het verschil op de UPDRS ADL score was 1,5 punten. Deze statistisch significante verschillen worden door de onderzoekers als klinisch niet relevant aangemerkt. Verder was er een levodopasparend effect dat in verband wordt gebracht met een vermindering in motorische

fluctuaties (maar niet met dyskinesie). Het moment dat met levodopa werd gestart werd in de arm met MAO-B-remmer met mediaan 4-9 maanden uitgesteld.

In de grootste selegilinstudie, de DATATOP studie<sup>11 12</sup> met 800 geïncludeerde patiënten had selegiline gemeten op de UPDRS totaal score een vergelijkbaar symptomatisch effect als rasagiline: na 3 maanden werd een verschil van ongeveer 3 punten gezien ten opzichte van placebo en na 24 maanden een verschil van ongeveer 7 punten. In de TEMPO-studie was het verschil van rasagiline ten opzichte van placebo na 0,5 jaar 3,5-4 punten op de UPDRS totaal en 1-1,2 punten op de UPDRS-ADL. Verder zijn er van rasagiline geen vergelijkende gegevens ten opzichte van placebo.

### **EPAR**

Volgens de EPAR lijkt het effect van rasagiline in indirecte vergelijkingen als monotherapie vergelijkbaar met dat van selegiline, en geringer dan dat van levodopa of dopamine agonisten. Het effect van rasagiline ten opzichte van placebo, een verschil van 4 punten op de UPDRS totaal en van 2,5 punten op de UPDRS motor na 6 maanden, wordt beperkt genoemd. En omdat er geen directe actieve vergelijking is gemaakt, zijn er twijfels over de klinische relevantie. Aan de andere kant wordt aangegeven dat de klinische relevantie van de effecten op de UPDRS en de UPDRS motor wordt bevestigd door de responder analyse, de UPDRS ADL en de kwaliteit van leven en dat in de placeboarm de verslechtering overeenkomt met de normale verslechtering, die ongeveer 10 UPDRS punten per jaar bedraagt. Dat er na 6 maanden geen effect was op de tijd totdat levodopa nodig is, wordt toegeschreven aan een te korte studieduur. Dat in de extensie fase na 1 jaar 69% nog op monotherapie was en na 2 jaar 46%, wordt als een ondersteuning gezien voor een levodopasparend effect.

### Conclusie:

Als monotherapie in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson is rasagiline alleen vergeleken met placebo en heeft het een gering symptomatisch effect. In indirecte vergelijking lijkt het symptomatisch effect vergelijkbaar met dat van selegiline. Voor een definitieve uitspraak is echter direct vergelijkend onderzoek nodig. Wel is van selegiline een effect vastgesteld op de tijd totdat levodopa nodig is (uitstel met vier tot negen maanden), terwijl dat in het onderzoek met rasagiline niet naar voren kwam. Van geen van beide middelen is een neuroprotectief effect aangetoond.

### *2. Als aanvullende therapie bij levodopa.*

In 2 fase III studies (PRESTO en LARGO) is toevoeging van rasagiline bij Parkinsonpatiënten met motorische fluctuaties tijdens levodopa behandeling vergeleken met placebo. In beide studies was het primaire meetpunt de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van het gemiddeld aantal uren dat gedurende de dag wordt doorgebracht in de 'off' fase (gemeten met het 24-uurs dagboek thuis, gedurende 3 dagen voorafgaand aan ieder controlebezoek)

In de **PRESTO studie** werden 0,5 en 1 mg rasagiline in een 26 weken durende fase vergeleken met placebo bij Parkinsonpatiënten (gem. 63 jaar) die levodopa gebruikten en die overdag tenminste 2,5 uur in 'off' tijd waren. Co-medicatie met stabiele doseringen dopamine agonist (bij 70-72%), amantadine (18-24%), parasymphatholytica en entacapon (34-41%) was toegestaan. De gemiddelde ziekteduur was 9-10 jaar, gemiddeld werd ongeveer 8 jaar levodopa gebruikt en de gemiddelde 'off' tijd was 6,0-6,3 uur per dag. Eventueel gebruik van selegiline en tolcapon moest voor het begin van de studie worden gestaakt. Exclusiecriteria waren ondermeer ernstige hypertensie, orthostatische hypotensie, vaatziekten en psychiatrische aandoeningen. De levodopadosis mocht alleen gedurende de eerste zes weken van de studie worden verlaagd. In alle drie armen was de mediane verandering in levodopa dosering 0 mg. De studie uitval was 11-13%. Het gemiddelde verschil in vergelijking met placebo was een statistisch significant grotere afname in 'off' tijd met 0,94 uur voor 1 mg rasagiline en met 0,49 uur voor 0,5 mg rasagiline (beide  $p < 0,0001$ ).

Ook waren er significante verschillen in het voordeel van beide rasagiline doseringen op de secundaire eindpunten klinische indruk van de behandelaar (CGI), de ADL score gedurende 'off' tijd en de motorische score gedurende 'on' tijd. Op de 'on' tijd met en zonder dyskinesieën was alleen de 1 mg dosering significant verschillend van placebo.

In de **LARGO studie** werd rasagiline 1 mg in een 18 weken durende fase vergeleken met placebo bij Parkinsonpatiënten (gemiddeld 64 jaar, waarvan 26-31% 70 jaar of ouder) die levodopa gebruikten en die overdag tenminste 1 uur in 'off' tijd waren. Eventueel gebruik van selegiline en tolcapon moest voor het begin van de studie worden gestaakt. Patiënten die (eerder) entacapon gebruikten waren uitgesloten van de studie. Ook werd een entacapon arm (200 mg bij elke levodopadosering) meegenomen. De gemiddelde ziekteduur was 9 jaar en gemiddeld werd ongeveer 8 jaar levodopa gebruikt. De gemiddelde 'off' tijd was 6 uur per dag. Ong. 60% gebruikte als co-medicatie dopamine agonisten en ong. 30% amantadine. Gebruik van rasagiline en entacapon ging vergeleken met placebo gepaard met een significant grotere afname in 'off' tijd. Het gemiddelde verschil in o.a. 'on' en 'off' tijd tussen beide actieve stoffen en placebo bedroeg een toename van 49 min in 'on' tijd en een afname van 48 min in 'off' tijd per dag. Ook waren er significante verschillen in het voordeel van beide actieve behandelingen op de secundaire eindpunten klinische indruk van de behandelaar (CGI), de ADL score gedurende 'off' tijd en de motorische score gedurende 'on' tijd. In beide actieve behandelarmen was er een gering, maar significant levodopasparend effect, nl 24 mg/dag bij rasagiline, 19 mg/dag bij entacapon, vergeleken met een toename van 5 mg/dag in de placeboarm. Het effect was onafhankelijk van de leeftijd (< 70 jaar en vanaf 70 jaar) en van co-medicatie met dopamineagonisten. In een commentaar op deze studie<sup>13</sup> wordt als kritiek de voor een chronische aandoening relatief korte studieduur van 18 weken genoemd; vergelijkbare studies hebben meestal een studieduur van 24 weken. Een ander kritiekpunt is dat gekozen is om te vergelijken met entacapon, dat in indirecte vergelijkingen als minder werkzaam naar voren komt.

In de studie van **Rabey JM et al** werden 0,5, 1 en 2 mg rasagiline vergeleken met placebo bij Parkinsonpatiënten die levodopa gebruikten. Een deel van de populatie had motorische fluctuaties tijdens levodopa behandeling en een ander deel ervoerde onvoldoende respons op de behandeling zonder dat er sprake is van 'off' perioden. Op de gemiddelde verandering in UPDRS ten opzichte van de Ausgangssituatie na 12 weken behandeling werd geen significant verschil gemeten, ook niet voor de subgroep met motorische fluctuaties. Als verklaring wordt het grote placebo effect genoemd.

**Tabel 2: Vergelijkende studies als aanvullende therapie in het gevorderde stadium van de Ziekte van Parkinson**

Studie	n	Geneesmiddelen (mg/dag)	Resultaat in uren			Commentaar
			Vermindering 'off' tijd (95% BI)	Toename 'on' tijd zonder dyskinesie	Toename 'on' tijd met dyskinesie	
PRESTO <sup>14</sup> , TVP1012/133, N-Am, 26 wkn, n= 472	164	Rasagiline 0,5 mg	-1,41*			34-41% gebruikte entacapon als co-medicatie
	149	Rasagiline 1 mg	-1,85**			
	159	placebo	-0,91			
LARGO <sup>15</sup> , TVP1012/122, Eur,Israel,Arg. 18 wekn, n=687	231	Rasagiline 1 mg	-1,18***	0,85****	0,23 ns	Gebruik van entacapon en selegiline was exclusiecriteria
	227	Entacapon 5x200 mg	-1,2**	0,85****	0,18 ns	
	229	placebo	-0,4	0,03	0,14	

<b>Rabey JM et al<sup>16</sup>, Israel, Hongarije, 12 wkn, n=70 (gemidd 57 jaar)</b>	21 18 18 13	Rasagiline 0,5 mg Rasagiline 1 mg Rasagiline 2 mg placebo	Op verandering in UPDRS: n.s tov placebo			Bijna de helft had last van motorische fluctuaties
--	----------------------	--	--	--	--	--

\* p=0,02 tov placebo \*\* p < 0,0001 tov placebo \*\*\* p = 0,0001 tov placebo \*\*\*\*p=0,0005 n.s. =niet significant

### Selegiline

Een Cochrane review over MAO-remmers als aanvullende behandeling is niet uitgevoerd. Het onderzoek van selegiline als toevoeging aan levodopa bij motorische fluctuaties dateert uit de jaren '70 en '80 en voldoet veelal niet aan de huidige onderzoekseisen. De waargenomen verbetering in motorische fluctuatie wordt in deze onderzoeken niet kwantitatief in een verbetering van 'off' tijd uitgedrukt. Voor een indruk van het effect van selegiline op de 'off'tijd kan daarom alleen worden afgegaan op een onderzoek (**Waters, 2004**)<sup>17</sup> van selegiline in een snel oplosbare vorm (Zydis Selegiline). In dit onderzoek verminderde dit selegilinepreparaat vergeleken met placebo de 'off' tijd met 1,6 uur. Toevoeging van Zydis selegiline verminderde in een behandelarm met 94 patiënten met motorische fluctuaties tijdens levodopa behandeling het aantal 'off' uren na 12 weken met 2,2 uur vergeleken met met 0,6 uur bij de 46 patiënten in de placebo-arm. De toename in het aantal 'on' uren zonder dyskinesie was 1,8 uur in de selegilinegroep en 0,4 uur in de placebogroep; een significant verschil. Indirect vergeleken lijkt het Zydis Selegiline preparaat mogelijk werkzaam dan rasagiline. Zydis Selegiline is in Nederland niet in de handel en het is niet geregistreerd. Ook is onduidelijk of de effecten geheel naar gewoon selegiline kunnen worden geëxtrapoleerd, Vanuit ander onderzoek zijn er echter geen andere gegevens die zouden wijzen op juist een mogelijk groter effect van rasagiline ten opzichte van selegiline. Daarom is de conclusie dat er vooralsnog onvoldoende aanwijzingen zijn voor een klinisch relevant verschil in werkzaamheid.

### Entacapon

In het Farmacotherapeutisch Rapport van entacapon uit 2000<sup>18</sup> komt naar voren dat toevoeging van entacapon (200 mg bij elke inname van levodopa) aan levodopa bij de ziekte van Parkinson in een verder gevorderd stadium met 'end-of-dose' fluctuaties (voorspelbare motorfluctuaties van het 'wearing-off' type) in twee kleine 6 maanden durende fase III placebo gecontroleerde onderzoeken (studies 1 en 2 in tabel 2) de 'on' tijd met gemiddeld één uur (5-10%) doet toenemen. Verder kan de dagelijks benodigde dosis levodopa met 10-15% worden verlaagd. Dit gaat ten koste van een toename van de duur van de dyskinesieën, met name in het begin. Door de levodopadosis vervolgens met 15-30% te verlagen verminderen deze dyskinesieën. Later zijn nog andere studies met entacapon gepubliceerd<sup>19</sup> <sup>20</sup>. In alle studies, behalve de INT-02 studie was er een significant effect op de primaire eindpuntparameter, de 'on' tijd tijdens waken.

In het Cochrane review (**Deane et al**)<sup>21</sup> over de COMT-remmers wordt naar 8 placebogecontroleerde onderzoeken (1560 patiënten) van entacapon 200 mg verwezen. In de gemaakte meta-analyses zijn gegevens uit 7 studies meegenomen. Het gemiddeld verschil in o.a. 'on' en 'off' tijd tussen entacapon en placebo gaf een toename van 1 uur in 'on' tijd te zien, een afname van 41 min in 'off' tijd en een dosisreductie van 55 mg levodopa per dag. Van een andere COMT-remmer tolcapon zijn in dit Cochrane review 6 placebogecontroleerde onderzoeken meegenomen. Hieruit kwam voor tolcapon 100 mg gemiddeld een toename van 1 uur 48 min in 'on' tijd, een afname van 1 uur 31 min in 'off' tijd en een dosisreductie van 156 mg levodopa per dag naar voren.

### Conclusie:

Als monotherapie is rasagiline alleen vergeleken met placebo. Het effect van rasagiline als monotherapie in het begin van de ziekte van Parkinson lijkt in indirecte vergelijkingen vergelijkbaar met dat van selegiline, maar geringer dan dat van levodopa of dopamine agonisten.

Het effect van toevoeging van rasagiline bij Parkinsonpatiënten met motorische fluctuaties tijdens levodopa behandeling is na 18 weken vergelijkbaar met dat van entacapon. In indirecte vergelijking zijn er geen gegevens die wijzen op een mogelijk groter effect van rasagiline als toegevoegde behandeling ten opzichte van selegiline.. Voorsnog is er vanuit ander onderzoek onvoldoende aanwijzing voor een klinisch relevant verschil in werkzaamheid tussen rasagiline en selegiline.

#### **4.b. Effectiviteit**

Effectiviteit: verbetering of handhaving van het zelfstandig functioneren van de patiënt. Een invloed op de prognose kan alleen in langdurend onderzoek van meerdere jaren naar voren komen. Hiernaar is geen onderzoek uitgevoerd.

#### **4.c. Bijwerkingen**

Volgens de SPC heeft *rasagiline* de volgende bijwerkingen: Als monotherapie: zeer vaak (> 10%) hoofdpijn; vaak (1-10%) griepsyndroom, malaise, nekpijn, allergische reactie, koorts, angina pectoris, dyspepsie, anorexia, leucopenie, arthralgie, artritis depressie, vertigo, rhinitis, conjunctivitis, contactdermatitis, vesiculobulleuze uitslag, huidcarcinoom, aandrang tot urineren; soms (0,1-1%) CVA, myocardinfarct. Rasagiline kan de bijwerkingen van levodopa versterken. Met rasagiline als aanvullende therapie kunnen optreden: zeer vaak (> 10%) dyskinesie; vaak (1-10%) maagdarfstoornissen (braken, anorexie, obstipatie, droge mond), hypotensie; dystonie, abnormale dromen, ataxie, huiduitslag, buikpijn, verwondingen, nekpijn, arthralgie, tenosynovitis, gewichtsverlies; soms (0,1-1%) angina pectoris, CVA, huidmelanoom. Verder zijn gemeld rhabdomyolyse, abnormale ADH secretie. De *EPAR* geeft aan dat rasagiline in hogere dosis van 2 mg gepaard gaat met meer dopaminerge effecten, namelijk abnormale dromen bij 2% en 1%, braken bij 3% en 1%, slaapstoornissen bij 6% en 4% en slaperigheid bij 3% en 1% voor de dosis van 2 mg en 1 mg respectievelijk. Bij gebruik als adjuvans treden ook dopaminerge bijwerkingen op en kan bij enkele patiënten orthostatische hypotensie een probleem zijn. Staken vanwege bijwerkingen bij monotherapie is gemeld bij 7 patiënten die rasagiline gebruikten (waarvan 3 door hallucinaties) en 1 in de placebogroep. Tijdens aanvullende therapie staakte 5% het gebruik in de rasagiline- en 4,2 % in de placebogroep. Verder zijn er in het onderzoek van rasagiline bij 19 patiënten 20 *melanomen* geconstateerd, waarvan 15 in rasagiline armen. Uit nadere analyse zijn sterke aanwijzingen gekomen dat de gemelde gevallen van melanomen kunnen worden toegeschreven aan het bij de ziekte van Parkinson verhoogde risico op huidkanker (zoals melanomen). Toch moet het optreden van melanomen tijdens postmarketing worden vervolgd en is in de SPC opgenomen dat verdachte huidlesies door een specialist moeten worden bekeken. Ook het met name bij gebruik als adjuvans gemelde gewichtsverlies lijkt een dopaminerge bijwerking die aan de ziekte van Parkinson kan worden toegeschreven. Ook het met name bij gebruik als adjuvans gemelde gewichtsverlies lijkt een dopaminerge bijwerking die aan de ziekte van Parkinson kan worden toegeschreven. In de onderzoeken is verder voor rasagiline geen oversterfte naar voren gekomen vergeleken met placebo. In de **PRESTO studie** traden gewichtsverlies, braken en anorexie significant vaker op in de 1 mg rasagilinegroep dan in de placebogroep. Evenwichtsstoornis trad als bijwerking significant vaker op in de 0,5 mg rasagiline groep. In de **LARGO studie** traden geen opvallende verschillen op tussen rasagiline, entacapon en placebo wat betreft bijwerkingen(frequentie). Zowel in de rasagiline als entacaponarm trad orthostatische hypotensie op bij 2% vergeleken met 0% bij placebo. 10% en 13% staakte het



gebruik van resp. rasagiline en entacapon vanwege onverdraagbaarheid vergeleken met 15% in de placebogroep; ook was er minder staken door bijwerkingen in de rasagiline arm, nl bij resp. 7, 16 en 11%.

Bij *selegiline* zijn de volgende bijwerkingen gemeld<sup>22</sup>: Als monotherapie: droge mond, duizeligheid, misselijkheid, slapeloosheid, toegenomen zweten, aritmie. Zelden verhoging van de leverenzymwaarden. Selegiline kan de bijwerkingen van levodopa versterken. In combinatie met levodopa kunnen verder optreden: vermoeidheid, sufheid, hoofdpijn, angst, excitatie, oedemen, verlies van eetlust, obstipatie; hypotonie; dyskinesie; zelden overgevoelighedsreacties, verwardheid, hallucinaties, psychosen, mictiestoornissen, dyspnoe.

Bij *entacapon* zijn de volgende bijwerkingen gemeld: Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): dyskinesie (27%), misselijkheid. Vaak (1-10%): diarree, buikpijn, droge mond, constipatie, braken, verwardheid, hallucinaties, insomnia, nachtmerries, verslechterd parkinsonisme, duizeligheid, dystonie, hyperkinesie, vallen. Zelden (0,01-0,1%): abnormale leverfunctietesten, erythemateuze of maculopapuleuze huiduitslag. Zeer zelden ( $\leq 0,01\%$ ): urticaria, anorexie, gewichtsverlies. Afname van hemoglobine, waarschijnlijk door afname van de ijzerresorptie uit maag-darmkanaal. Geïsoleerde gevallen van hepatitis met cholestatiche kenmerken, en in combinatie met levodopa van overmatige slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen.

#### *Indirecte vergelijking bijwerkingen uit SPC en 1b-tekst*

De claim van de fabrikant dat rasagiline verschilt in bijwerkingenprofiel met selegiline, een andere MAO-B remmer, omdat de amfetamine-achtige bijwerkingen slapeloosheid en nachtmerries bij rasagiline ontbreken wordt niet met klinische gegevens onderbouwd. Bij rasagiline wordt in de SPC in plaats van nachtmerries gesproken over abnormale dromen. Uit indirecte vergelijking van de 1b-teksten blijkt dat bij rasagiline in het bijwerkingenprofiel wel slapeloosheid en de sufheid ontbreekt.

#### Conclusie:

De claim van de fabrikant dat rasagiline verschilt in bijwerkingenprofiel met selegiline, een andere MAO-B remmer, omdat de amfetamine-achtige bijwerkingen slapeloosheid en nachtmerries bij rasagiline ontbreken wordt niet met klinische gegevens onderbouwd. Uit indirecte vergelijking van de 1b-teksten komen evenmin doorslaggevende verschillen naar voren. De bijwerkingen van rasagiline lijken grotendeels vergelijkbaar met die van selegiline; slapeloosheid is echter niet als bijwerking bij rasagiline gemeld. Direct vergelijkend onderzoek is nodig ter onderbouwing. Vanwege de beperkte ervaring met rasagiline kan het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die zich pas uiteten bij langdurig gebruik niet worden uitgesloten. Speciale aandacht is nodig voor het optreden van melanomen.

#### **4.d. Kwaliteit van leven**

In de **TEMPO studie** was de QOL score, gemeten op de Parkinson's Disease Quality of Life (PDQUALIF), in de actieve armen niet significant verslechterd ten opzichte van de uitgangswaarde en deze was in placebo arm met 9,6% toegenomen/ verslechterd; een significant verschil.

In de **PRESTO studie** was er voor geen van de twee doseringen rasagiline een significant verschil op de PDQUALIF vergeleken met placebo.

#### **4.e. Ervaring**

De EMEA heeft rasagiline in februari 2005 geregistreerd. Rasagiline is vanaf maart 2005 in de handel in Israël. In de VS is registratie aangevraagd. Selegiline is internationaal vanaf 1989 in de handel.

##### Conclusie:

De ervaring met rasagiline is beperkter dan met selegiline.

#### **4.f. Toepasbaarheid**

*Contra-indicaties.* Rasagiline mag evenals selegiline niet worden toegepast bij ernstige leverinsufficiëntie. Selegiline heeft verder nog als contra-indicaties maag- of duodenumulcus en nierinsufficiëntie. In combinatie met levodopa mag selegiline voorzichtigheidshalve niet worden gebruikt bij: hypertensie, hyperthyroïdie, feochromocytoom, nauwe-kamerhoek glaucoom, prostaathypertrofie met vorming van resturine, tachycardie, aritmieën, ernstige angina pectoris, psychosen, dementie. De achtergrond is dat selegiline zelden een peptisch ulcer kan reactiveren en dat zelden cardiovasculaire toxiciteit kan optreden<sup>23</sup>.

*Interacties:* Gelijktijdig gebruik van rasagiline met niet-selectieve MAO-remmers en pethidine is gecontra-indiceerd. Rasagiline niet samen gebruiken met sympathicomimetica (zoals efedrine in nasale en orale decongestiva), dextromethorfan, fluoxetine en fluvoxamine. Na staken van rasagiline minimaal 14 dagen wachten voordat met MAO-remmers, pethidine, fluoxetine of fluvoxamine wordt begonnen. Na staken van fluoxetine minimaal 5 weken wachten, voordat met rasagiline kan worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere antidepressiva en andere selectieve MAO-B remmers (selegiline). Dit zijn interacties die overeenkomen met die van selegiline. Bij rasagiline wordt verder tot voorzichtigheid gemaand bij potente CYP1A2 remmers omdat ciprofloxacine als CYP1A2-remmer de AUC met 83% kan verhogen. Gelijktijdig gebruik van entacapon verhoogt de klaring met 28%. Bij rokers kan door inductie van CYP1A2 de rasagiline spiegel zijn verlaagd.

Bij selegiline wordt verder gelijktijdig gebruik van centraal dempende stoffen en alcohol ontraden; parasymphaticolytica en amantadine kunnen de bijwerkingen van selegiline versterken.

*Ouderen:* In de LARGO studie was meer dan een kwart van de populatie 70 jaar of ouder. De werkzaamheid en veiligheid van rasagiline in deze groep waren vergelijkbaar met die in het jongere deel.

*Bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar* wordt gebruik niet aangeraden omdat de veiligheid en werkzaamheid bij deze groep niet zijn vastgesteld.

De invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen is niet onderzocht.

##### Conclusie:

De toepasbaarheid van rasagiline lijkt globaal vergelijkbaar met die van selegiline.

#### **4.g. Gebruiksgemak**

Rasagiline kan eenmaal daags worden gegeven en titratie is niet nodig. Selegiline wordt tweemaal daags gedoseerd. Als adjuvans is het gemakkelijker in gebruik dan los entacapon, dat frequent bij elke levodopagift moet worden gegeven.

##### Conclusie:

Rasagiline lijkt in gebruiksgemak globaal vergelijkbaar met selegiline.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

Kostenoverzicht: **Parkinsonmiddelen - overige**

stofnaam	Preparaat	rekenbasis	Per maand
entacapon	Comtan tabl. 200 mg	1000 mg	€ 124,86
pramipexol	Sifrol tabl. 0,125/1 mg	2,5 mg	€ 164,12
ropinirol	Requip tabl. 0,25/1/2/5 mg	6 mg	€ 100,28
<b>rasagiline</b>	<b>Azilect tabl. 1 mg</b>	<b>1 mg</b>	<b>€ 114,00</b>
selegiline	Eldepryl tabl. 5 mg	5 mg	€ 12,43
	Selegiline tabl. 5 mg	5 mg	€ 9,86

### Conclusie:

Rasagiline is meer dan 10 maal zo duur als selegiline.

### 5.b. Bijzonderheden

Bij de eerste aanvraag van rasagiline voor opname in het GVS (in april 2005) was de claim van de fabrikant clustering met entacapon. Nadat de conceptrapporten in juni 2005 aan de fabrikant zijn toegezonden heeft de fabrikant niet op deze rapporten gereageerd, maar de aanvraag ingetrokken. Dit rapport gaat over een nieuwe aanvraag met een andere claim.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van rasagiline

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen rasagiline en selegiline en dat rasagiline zowel als monotherapie als aanvullende therapie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van selegiline. De fabrikant stelt dat de NVN richtlijnen, publicaties van Cochrane (Macload, 2005) en van Goetz et al (2005)<sup>24</sup> onderschrijven dat er geen plaats is voor selegiline als monotherapie, terwijl rasagiline net als de dopamine agonisten als monotherapie kan worden ingezet. Uit indirecte vergelijking (Clinical Data Summary Report, 2005, Macleod, 2005) zou verder tussen rasagiline en selegiline een klinisch relevant verschil in effectiviteit naar voren komen.

Als aanvullende therapie acht de fabrikant een indirecte vergelijking tussen selegiline en rasagiline aan de ene kant (p. 24 van 40) onmogelijk, omdat in de oude selegiline studies het effect niet in reductie van 'off tijd' is gekwantificeerd. Verder wordt verwezen naar publicaties van Cochrane (Macload, 2005), Rascol (2002)<sup>25</sup> en van Goetz et al (2005) waarin wordt gesteld dat selegiline niet werkzaam is ter preventie van motorische complicaties, en dat er onvoldoende gegevens zijn voor effectiviteit ter behandeling van motorische complicaties.

### 6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is van oordeel dat een meerwaarde van rasagiline ten opzichte selegiline niet is aangetoond. Als monotherapie is selegiline in de richtlijnen en overzichten inderdaad geen middel van voorkeur, maar heeft levodopa/decarboxylaseremmer of dopamine-agonist de voorkeur. Er wordt in de richtlijnen of de overzichten echter ook geen voorkeur gegeven aan

rasagiline. Een direct vergelijkend onderzoek tussen rasagiline en selegiline ontbreekt. In het Cochrane review (Macload, 2005) wordt geen indirecte vergelijking tussen selegiline of een andere MAO-B-remmer als rasagiline gemaakt.

Aan de indirecte vergelijking die de fabrikant maakt tussen rasagiline vanuit het Clinical Data Summary Report (2005) en selegiline als monotherapie kan om verschillende redenen geen gewicht worden gegeven: ten eerste zijn de gemaakte indirecte vergelijkingen vrij willekeurig toegespitst op bepaalde meetpunten in TEMPO en DATATOP en komen de gebruikte gegevens deels uit een open vervolgonderzoek zonder placebo controle. Ten tweede is de studie- opzet van DATATOP en TEMPO op diverse punten niet vergelijkbaar (het DATATOP onderzoek heeft een placebo gecontroleerde fase van 2 jaar en TEMPO slechts van 6 maanden) en is het onduidelijk of de populaties in de studies met selegiline en rasagiline in ernst vergelijkbaar zijn wat betreft de UPDRS uitgangscore. En ten derde is het percentage patiënten dat na een bepaalde periode levodopa gebruikt geen goede indirecte vergelijkingsmaat. In de placebogroepen uit drie onderzoeken met selegiline die waren meegenomen in het Cochrane review (Macload, 2005) bleek het percentage dat na 1 jaar behandeling levodopa nodig had te variëren van 15% tot 60%, terwijl de ernst gemeten als de UPDRS uitgangscore vergelijkbaar was.

In het het Cochrane review (Macload, 2005) wordt geen analyse gemaakt van het gebruik van MAO-B-remmers als aanvullende therapie. Uit de publicatie van Goetz (2005) komen tussen rasagiline en selegiline geen relevante verschillen naar voren. Uit dit overzicht kan de conclusie worden getrokken dat er met betrekking tot de aanvullende behandeling van zowel rasagiline als van selegiline, er onvoldoende gegevens zijn ter onderbouwing van de werkzaamheid ter behandeling van motorische complicaties evenals ter preventie van motorische complicaties. Het enige verschil tussen beide MAO-remmers is de conclusie dat selegiline niet werkzaam is ter preventie van dyskinesieën, terwijl dit voor rasagiline nog onduidelijk is. Dit is echter voor geen van beide middelen een geregistreerde indicatie.

## 7. CFH-advies

### *7a. CFH Advies*

Er is onvoldoende bewijs voor neuroprotectieve eigenschappen van MAO-B remmers bij gebruik aan het begin van de behandeling.

Toepassing van MAO-B remmers (als rasagiline en selegiline) als monotherapie in het vroege stadium heeft slechts een beperkt effect.

In een later stadium van de ziekte kunnen MAO-B remmers bij optreden van motorische complicaties aan de bestaande medicatie worden toegevoegd. Het effect van toevoeging van rasagiline bij parkinsonpatiënten met motorische fluctuaties tijdens levodopa behandeling lijkt vergelijkbaar met dat van entacapon. De ervaring met rasagiline is beperkt.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 maart 2006.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 2B10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## 8. Literatuur

- <sup>1</sup> Farmacotherapeutisch Kompas 2006. CVZ.
- <sup>2</sup> Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijnen diagnostiek en behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie, 2001.
- <sup>3</sup> EMEA. European Public Assessment Report (EPAR) Azilect INN:Rasagiline (Rev 1). **Published 09/01/06.**
- <sup>4</sup> Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. EMEA. Londen, 17 december 1998.
- <sup>5</sup> Summary of Product Characteristics (SPC) Azilect. EMEA 2006. 10/06/05 Azilect-H- 574-II-01-2A02.
- <sup>6</sup> Goetz CG. Movement disorders: understanding clinical trials. *Lancet Neurol* 2005; 4: 5-6.
- <sup>7</sup> Teva Pharmaceutical Industries. Clinical Data Summary Report. TEMPO open-label study extension: long term rasagiline treatment in patients with early Parkinson's disease 2005.
- <sup>8</sup> Parkinson study group. A controlled trial of rasagiline in early parkinson disease. The TEMPO study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-43.
- <sup>9</sup> Parkinson study group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 561-6.
- <sup>10</sup> Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004898. DOI: 10.1002/14651858.CD004898.pub2.
- <sup>11</sup> Parkinson study group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1989; 321: 1364-71.
- <sup>12</sup> Parkinson study group. Effect of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1993; 328: 176-83.
- <sup>13</sup> Clarke CE. Rasagiline for motor complications in Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365:914-5.
- <sup>14</sup> Parkinson study group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. Th PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62: 241-8.
- <sup>15</sup> Rascol O, Brooks DJ, Melamed E et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in adjunct hterapy with rasagiline given once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947-54.
- <sup>16</sup> Rabey JM, Huberman SM, Melamed E, et al. Rasagiline mesylate, a new Mao-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: A double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 324-30.
- <sup>17</sup> Waters Ch, Sethi KD, Hauser RA et al. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004; 19: 426-32.
- <sup>18</sup> Farmacotherapeutisch rapport entacapone (Comtan®). [http://www.cvz.nl/resources/cfh-0003comtan\\_tcm13-3193.pdf](http://www.cvz.nl/resources/cfh-0003comtan_tcm13-3193.pdf).
- <sup>19</sup> EMEA. European Public Assessment Report (EPAR) Comtan. Rev 6. 10/07/03. CPMP/2178/98. EMEA 2003.
- <sup>20</sup> Larsen JP, Worm-Petersen J, Sidén A, and the NOMESAFE Study Group. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's Disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 137-46.
- <sup>21</sup> Deane KHO, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4, Art. No.: CD004554.pub2.DOI: 10.1002/14651858.l.CD004554.pub2. This version first published online 18 october 2004.
- <sup>22</sup> Aanhangsel 1b-tekst Eldepryl, 12 april 2001.

<sup>23</sup> Martí Massó JK, Cundín GL. Drugs affecting autonomic function or the extrapyramidal system. In: Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. 14<sup>e</sup> edition, 2000; p. 425.

<sup>24</sup> Goetz CG, Poewe W, Rascol O et al. Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20: 523-39.

<sup>25</sup> Rascol O, Goetz C, Koller W et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359: 1589-98.