

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van  
7 juni 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2691053

Datum  
28 september 2006

Ons kenmerk  
PAK/26078334

Behandeld door  
H.J. Gerritsen, apotheker, MPH

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 69

Onderwerp  
Rivastigmine (Exelon®): aanpassing nadere voorwaarden

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 7 juni 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht u te adviseren over de nadere voorwaarden van rivastigmine (Exelon®), omdat de geregistreerde indicatie van dit geneesmiddel recent is uitgebreid met de indicatie Parkinsondementie. De eerder geregistreerde indicatie is lichte tot matige dementie van het Alzheimer-type.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft de inhoudelijke beoordeling van rivastigmine inmiddels afgerond. Deze beoordeling treft u aan in het Farmacotherapeutisch rapport "Rivastigmine (Exelon®) bij Parkinsondementie", dat als bijlage is toegevoegd.

Rivastigmine is in het GVS opgenomen op bijlage 1A en is geclusterd met galantamine (Reminyl®). Deze twee geneesmiddelen staan daarnaast gezamenlijk op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Zij komen op dit moment alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2.

De huidige voorwaarden voor rivastigmine en galantamine luiden:  
uitsluitend voor een verzekerde die wordt behandeld overeenkomstig het behandelprotocol Alzheimer, en

1. voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd, of
2. voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die indicatie geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

Voor de behandeling van Parkinsondementie ontbreekt een specifieke behandeling. Volgens het CFH-advies heeft rivastigmine een therapeutische meerwaarde bij matige Parkinsondementie (MMSE 10-17) en daarnaast bij lichte Parkinsondementie (MMSE 18-24) die gepaard gaat met visuele hallucinaties. De behandeling dient geprotocolleerd te geschieden en onder verantwoordelijkheid van een arts met ervaring met Parkinsondementie. Indien na een proef met een onderhoudsbehandeling van drie maanden, de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de behandeling te worden gestaakt.

Voor de toepassing van rivastigmine is specialistische medische kennis en ervaring vereist. Daarnaast zijn de kosten voor rivastigmine relatief hoog: de kosten per gebruiker per jaar bij Parkinsondementie bedragen ruim 1000 euro. De totale kosten voor rivastigmine in 2005 bedroegen circa 3,7 miljoen euro en het aantal gebruikers stijgt jaarlijks. Voor galantamine geldt in grote lijnen hetzelfde. Deze situatie geeft aanleiding om de nadere voorwaarden te handhaven.

Galantamine is niet geregistreerd voor toepassing bij Parkinsondementie. Het CVZ stelt voor de nadere voorwaarden te blijven binden aan de geregistreerde indicaties. Dit voorkomt dat er aanspraak op galantamine ontstaat bij Parkinsondementie. Op deze wijze blijft het mogelijk de nadere voorwaarden voor rivastigmine en galantamine in hetzelfde artikel op te nemen.

De huidige nadere voorwaarden verwijzen naar het behandelprotocol Alzheimer. Dit protocol is echter niet meer volledig actueel. In 2005 is de CBO-richtlijn "Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie" verschenen, die gemandateerd is door alle relevante beroepsgroepen. In deze richtlijn komt onder meer de behandeling met de cholinesteraseremmers rivastigmine en galantamine aan de orde. Het CVZ stelt daarom voor om in de nadere voorwaarden de therapie met deze geneesmiddelen te evalueren conform deze behandelrichtlijn. Hiervoor is ook gekozen bij de nadere voorwaarden voor memantine, een ander geneesmiddel dat wordt toegepast bij de ziekte van Alzheimer.

Tot slot stelt het CVZ voor om lid 2 van de huidige nadere voorwaarden te laten vervallen omdat dit geen betekenis heeft. De nadere voorwaarde in dit lid is uitdrukkelijk bedoeld om de aanspraak op een geneesmiddel mogelijk te maken als de verzekerde voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Deze nadere voorwaarde is met dit doel opgenomen bij een beperkt aantal geneesmiddelen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De behoefte aan het geven van aanspraak op rivastigmine en galantamine in deze bijzondere omstandigheden heeft zich echter nog nooit voorgedaan.

Tijdens de veldconsultatie zijn diverse betrokken veldpartijen geraadpleegd. De Parkinson Patiënten Vereniging en de beroepsvereniging van verpleeghuisartsen en sociaal geriaters kunnen zich geheel vinden in het voorstel. De twee fabrikanten en Zorgverzekeraars Nederland hebben inhoudelijke opmerkingen gemaakt. Deze opmerkingen hebben geleid tot enkele tekstuele aanpassingen. De stukken die horen bij de veldconsultatie vindt u in de bijlagen.

In het licht van het bovenstaande adviseert het CVZ u om de nadere voorwaarden van de aanspraak op galantamine en rivastigmine op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering als volgt aan te passen:

## **16. Galantamine en rivastigmine**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd en bij wie de therapie wordt geëvalueerd conform de door de beroepsgroepen geaccepteerde behandelrichtlijn voor medicamenteuze therapie bij dementie.

Hoogachtend,

**College voor zorgverzekeringen**

*Voorzitter*

drs. J.S.J. Hillen

*Algemeen Directeur*

dr. P.C. Hermans

## Farmacotherapeutisch rapport rivastigmine (Exelon®) bij Parkinsondementie

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rivastigmine (Exelon®) bij Parkinsondementie. Er is geen specifieke vergelijkbare behandeling of standaardbehandeling aan te wijzen waartegen rivastigmine kan worden afgezet. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is zij tot de volgende conclusies gekomen:

In placebogecontroleerd onderzoek gedurende 6 maanden bij Parkinsondementie (MMSE 10-24) geeft rivastigmine een geringe, maar statistisch significante symptomatische verbetering gemeten op cognitie, ADL, gedrag en het globaal klinisch oordeel. Bij de subgroepen patiënten met matige dementie (MMSE 10-17) en patiënten met visuele hallucinaties bij een MMSE 10-24 werd een groter effect waargenomen. Langdurig onderzoek ontbreekt. Er zijn geen aanwijzingen voor een effect op de ziekteprogressie. Frequente bijwerkingen zijn maag-darmklachten (misselijkheid, braken, diarree), duizeligheid, verlies van eetlust; En vooral bij Parkinsondementie bovendien verergering van de ziekte van Parkinson die zich vooral uit in meer tremor. Er is discussie of het geringe effect wel opweegt tegen de last van de bijwerkingen.

De ervaring bij Parkinsondementie is beperkt. Behandeling dient geprotocolleerd te geschieden en onder verantwoording van een arts met ervaring met Parkinsondementie. Indien na een proef met een onderhoudsbehandeling van drie maanden, de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de medicatie te worden gestaakt.

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

Tot nu toe ontbreekt voor Parkinsondementie een specifieke behandeling. Er is sprake van een statistisch significant effect ten opzichte van placebo voor de hele populatie met Parkinsondementie (MMSE 10-24). Er is een groter effect aangetoond bij de subgroepen patiënten met matige dementie (MMSE 10-17) en patiënten met visuele hallucinaties bij een MMSE 10-24. Daarom heeft rivastigmine een therapeutische meerwaarde bij matige Parkinsondementie (MMSE 10-17) en daarnaast bij lichte Parkinsondementie (MMSE 18-24) die gepaard gaat met visuele hallucinaties. Voor de behandeling is het niet zinvol om onderscheid te maken tussen Parkinsondementie en dementie met Lewy bodies.

### 2. Inleiding

Rivastigmine

<b>Geneesmiddel</b>	Rivastigmine (Exelon)
<b>Samenstelling</b>	(waterstoftraat) Capsule 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	De geregistreerde indicatie is uitgebreid met: lichte tot matig ernstige dementie (MMSE 10-24) bij de ziekte van Parkinson
<b>Dosering</b>	Gelijk aan de dosering bij Alzheimer dementie. Begindosis: 1,5 mg tweemaal per dag. Onderhoudsdosering: 3-6 mg tweemaal per dag.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaattype. Rivastigmine reageert met acetylcholinesterase door vorming van een complex, waardoor het enzym tijdelijk wordt geïnactiveerd. Verondersteld wordt dat door vertraging van de afbraak van acetylcholine de cholinerge neurotransmissie verbetert door langere aanwezigheid van acetylcholine in de synaptische spleet.
<b>Bijzonderheden</b>	Bij lichte tot matig ernstige parkinsondementie was er bij de

	registratie discussie of het geringe effect wel zou opwegen tegen de gastro-intestinale bijwerkingen en de verergering van de parkinsonsymptomen. Er zijn aanwijzingen voor een relatief iets groter effect bij de subgroepen met visuele hallucinatie en bij matige dementie.
--	--

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Dementie bij de ziekte van Parkinson of Parkinsondementie treedt op bij 30-70% van de Parkinsonpatiënten<sup>1</sup>. Het wordt gekenmerkt door cognitieve traagheid, aandachtstekorten, en stoornissen in de uitvoerende, visuospatiële en geheugenfunctie. Met uitvoerende functies wordt verwezen naar problemen in vooruitdenken, in flexibiliteit, aandacht richten en het onderdrukken van automatische impulsen. De instrumentele stoornissen (zoals in spraak, het uitvoeren van gerichte handelingen, in het rekenen, in waarnemen) zijn minder uitgesproken dan bij Alzheimerdementie. Terwijl bij de ziekte van Alzheimer de consolidatie van informatie een probleem is, is er bij Parkinsondementie eerder sprake van een stoornis in het ophalen van informatie<sup>2</sup>.

Zowel in de CBO-richtlijn<sup>3</sup> als door de NICE<sup>4 5</sup> worden Parkinsondementie en Lewy Body dementie (DLB) beschouwd als onderdelen van een spectrum van Lewy-lichaampjes pathologie, zonder essentiële neuropathologische verschillen. Bij DLB treden in een vroeg stadium van de ziekte (onder meer) visuele hallucinaties op, en wordt het klinisch beeld gekenmerkt door sterk wisselende aandacht en concentratie, en verschijnselen van de ziekte van Parkinson en een neiging tot vallen. Wetenschappelijk, voor onderzoek wordt er wel een onderscheid gemaakt: dementie die ontstaat vóór of binnen 1 jaar na de Parkinsondiagnose wordt gedefinieerd als Lewy Body dementie. Als de dementie ontstaat tenminste 1 jaar nadat de diagnose ziekte van Parkinson is gesteld gaat het om Parkinsondementie.<sup>6</sup> Voor de behandeling is het niet zinvol om onderscheid te maken tussen Parkinsondementie en dementie met Lewy bodies.

Onder het 65<sup>e</sup> jaar komt dementie bij hooguit 1% van de bevolking voor, boven het 85<sup>e</sup> jaar ligt de prevalentie rond de 40%. De gemiddelde prevalentie van dementie onder 65-plussers bedraagt 6,5%. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie. In ongeveer tot 60% van alle vormen van dementie is sprake van de ziekte van Alzheimer en bij tot 20% van vasculaire dementie. DLB is de achtergrond bij tot 15-25% van de gevallen van dementie.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er zijn geen andere middelen specifiek geregistreerd bij Parkinsondementie. De behandeling is problematisch, omdat aan de ene kant de dopaminerge Parkinsonmedicatie de hallucinaties en de cognitieve problemen verergert, en aan de andere kant de dopamineblokkerende antipsychotica de motorische parkinsonsymptomen doen toenemen. Het behandeldoel is met zo laag mogelijke dosering levodopa de motorische problemen zo veel mogelijk te beperken en ondertussen hallucinaties tegen te gaan met lage doses atypische antipsychotica<sup>1</sup>. Er is daarom geen specifieke vergelijkbare behandeling aan te wijzen waartegen rivastigmine kan worden afgezet.

#### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR<sup>7</sup>/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline en Cochrane op 9 juni 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'rivastigmine dementia Parkinson'. Dit leverde een aantal extra treffers op die niet in het dossier zaten: een Cochrane review over Parkinsondementie (Mermaid I et al, 2006), een Cochrane review over DLB (Wild R et al, 2004), alsmede de editorial en commentaren op de publicatie van de registratiestudie

(Emre, 2004) en een richtlijn van de Amerikaanse academie voor Neurologie (Miyasaki JM, et al 2006). Uit de zoekopdracht 'dementia Parkinson, Limits: Randomized Controlled Trial' bleek dat van de voor Alzheimerdementie geregistreerde middelen alleen van rivastigmine en donepezil gecontroleerd onderzoek bij parkinsondementie is gepubliceerd. Donepezil is in Nederland niet op de markt; in enkele kleine onderzoeken van tot 22 patiënten met Parkinsondementie gaf donepezil een statistisch significante verbetering op de cognitieve schaal.<sup>8 9 10</sup>

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De EMEA heeft specifiek voor werkzaamheid/effectiviteit bij parkinsondementie geen richtlijn opgesteld. Wel is men bezig de richtlijn voor Alzheimerdementie (AD) uit 1995<sup>11</sup> te vervangen door een richtlijn waarin o.a. wordt aangegeven of de selectiecriteria, eindpunten, studieduur etc. voor de verschillende typen dementie gelijk kunnen zijn of moeten verschillen<sup>12</sup>. In de EPAR van rivastigmine voor Parkinsondementie ontbreekt duidelijkheid over de mogelijke verschillen in interpretatie van de uitkomsten op de bij Alzheimer gebruikelijke schalen. Er zijn twijfels zijn over de geschiktheid van de cognitieve schalen (bv. dat de uitvoerende aspecten onvoldoende worden meegenomen<sup>13</sup>), die bij AD een grote rol spelen.

*Doel van de behandeling* is net als bij AD dat door het stabiliseren/ verbeteren van de symptomen de patiënt zo lang mogelijk (bij voorkeur zelfstandig) kan blijven functioneren. Hiervoor is het noodzakelijk het progressieve proces van verlies van cognitieve functies en complexe (instrumentele) algemene dagelijkse activiteiten te stoppen danwel te vertragen. Voor Parkinsondementie ligt daarnaast ook de nadruk op verbetering van neuropsychiatrische symptomen als hallucinaties, wanen en apathie.

De *effectiviteit* kan worden bepaald door middel van:

- symptomatische verbetering (verbetering van de gedragsstoornissen (met name neuropsychiatrische symptomen), cognitieve functies, meer autonomie, en/of verbetering van de dagelijkse sociale contacten) op de lange termijn.
- stoppen of vertragen van het progressieve proces van verlies aan cognitieve functies en complexe algemene dagelijkse activiteiten.
- langer thuis kunnen blijven wonen cq. uitstel van opname in verpleegtehuis.

De *werkzaamheid* kan net als bij AD worden beoordeeld op de invloed op drie verschillende functiedomeinen nl. het gedrag (in het bijzonder op verbetering van neuropsychiatrische symptomen), het cognitief functioneren en de complexe ADL-functie (algemeen dagelijkse activiteiten, in het bijzonder instrumentele functies). Daarnaast wordt als overkoepelend domein het algemeen klinische oordeel/globaal functioneren beoordeeld. Sprake moet zijn van een verbetering of stabilisatie (= niet achteruitgaan) aan de hand van gevalideerde, eenvoudig reproduceerbare schalen. De CFH is daarom van mening dat voor de beoordeling bij Parkinsondementie niet noodzakelijk hoeft te worden afgegaan op de bij Alzheimer gedefinieerde responscriteria omdat daarin de cognitieve schaal overheerst.

---

Cognitief functioneren kan worden vastgesteld met behulp van:

- de cognitieve subschaal van de 'Alzheimer's Disease Assessment Scale' (ADAS-Cog): een prestatie gerichte meting van de cognitieve door middel van 11 testen. De totale score loopt van 0-70: hoe hoger de score des te meer beperkingen de patiënt heeft.
- De 'Mini Mental State Examination' (MMSE): een geschikte schaal om snel (in 15 minuten) cognitieve disfunctie vast te stellen. Een MMSE score van 21-26 wordt in verband gebracht met lichte AD, 10-20 met matige AD, waarvan 10-14 matig ernstige AD en een score van 10 of minder met ernstige AD. De schaal wordt voor het meten van een behandelings effect als minder gevoelig beschouwd.

De ADL kan worden bepaald via:

- De 'Progressive Deterioration Scale' (PDS): een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om algemene dagelijkse activiteiten uit te voeren op 29 items, zoals persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken, maar ook betrokkenheid bij zaken als financiën, zelfstandig kunnen telefoneren, zelf boodschappen kunnen doen. Ook

de 'Inventory of Deterioration in Daily Activities in Dementia' (IDDD) is hiervoor bruikbaar. In Nederland wordt gebruik gemaakt van de (Instrumentele Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen (IADL)-schaal, die vergelijkbaar is met de PDS. De 'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of daily Living' (ADCS-ADL) loopt van 0-78, waarbij hogere scores een beter functioneren uitdrukken.

Verstoord gedrag wordt bepaald via:

- Neuropsychiatric Inventory (NPI-10): een schaal voor gedrag- en neuropsychologische aspecten, meet 10 items, zoals hallucinaties, agressie, depressie, angst, euforie en apathie. De schaal loopt van 0-120, met de hogere scores voor ernstigere gedragsafwijkingen

Het algemeen klinische oordeel wordt bepaald via:

- de 'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change' (ADCS-CGIC) of de daarvan afgeleide 'Clinician's Interview Based Impression of Change'-plus (CIBIC-plus): een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, rekening houdend met de informatie door de verzorger van de patiënt. Alle patiënten krijgen een 4 als uitgangswaarde, waarna vervolgens op een schaal van 1-7 relatief ten opzichte van deze uitgangswaarde wordt gescoord: 1=betekenisvolle verbetering, 4=geen verandering, 7=betekenisvolle verslechtering.

Tabel 1. RCT's van rivastigmine bij Parkinsondementie

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/dag)	N	Verandering in	
			ADAS-cog	ADCS-CGIC
Studie ENA713B2311, Emre, 2006 <sup>14</sup> ; Wesnes, 2005 <sup>15</sup> ; Europa; MMSE 10-24; gem. 73 jaar	Rivastigmine (gem. 9) placebo	329 161/165	-2,1* 0,7	3,8 4,3

\*  $p < 0,001$

De 24 weken durende registratiestudie ENA713B2311 (waarvan de eerste 16 weken de titratiefase vormde) van rivastigmine bij Parkinsondementie wordt behalve in de EPAR<sup>16</sup> in twee publicaties beschreven; zie tabel. Geïnccludeerd werden alleen patiënten met een MMSE score van 10-24 (gemiddeld 19) bij wie de eerste dementiesymptomen tenminste 2 jaar na de Parkinsondiagnose waren opgetreden. Patiënten met Lewy Body dementie (DLB), Alzheimerdementie, Parkinsonpatiënten met andere syndromen dan Parkinsondementie of met een depressie waren uitgesloten. Gemiddeld hadden de patiënten ongeveer 1 jaar de diagnose dementie en lag er 7 jaar tussen de diagnose ziekte van Parkinson en de eerste dementiesymptomen. 95% gebruikte levodopa en 46% dopamine agonisten. Tijdens de studie mocht de dopaminerge parkinsonmedicatie niet worden aangepast en mocht niet met een nieuwe psychotrope medicatie worden gestart.

Op de primaire uitkomstparameters de gemiddelde verandering op de 'Alzheimer's Disease Assessment Scale' (ADAS-cog) en de 'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change' (ADCS-CGIC) scoorde rivastigmine statistisch significant beter vergeleken met placebo. Dit was ook het geval op de secundaire uitkomstparameters zoals de afname op de ADCS-ADL schaal (1,1 vs 3.6 in placebo), de Neuropsychiatric Inventory (NPI-10) score en de MMSE score (0,8 vs -0,2 in placebo). Dit zijn allemaal beperkte effecten op schalen die zijn ontwikkeld voor Alzheimerdementie. Op andere secundaire uitkomsten, de 'Computerized Assessment System power of attention tests' en de 'Verbal Fluency test', was er ook een statistisch significant voordeel voor rivastigmine vergeleken met placebo.

In een responsanalyse van de 7 mogelijke uitkomsten op de ADCS-CGIC, blijkt dat voor 'enige verbetering gemeten op de ADCS-CGIC' de NNT 9 is; voor een klinisch relevante verbetering is de NNT 19 (19,8% in de rivastigmine-arm vergeleken met 14,5% in de placebo-arm). Daarnaast was er met rivastigmine minder klinisch betekenisvolle verslechtering: 13% vergeleken met 23% bij placebo.

In de EPAR en de SPC<sup>17</sup> wordt geconcludeerd dat de individuele respons niet kan worden voorspeld. Wel zijn er aanwijzingen voor een relatief iets groter effect bij de *subgroepen met visuele hallucinaties en met matige dementie*. Het verschil op de ADAS-cog tov placebo was 4,3 bij patiënten met visuele hallucinatie, terwijl bij patiënten zonder visuele hallucinaties dit verschil 2,1 was. Bij patiënten met een matige dementie (MMSE 10-17) was het verschil op de ADAS-cog tov placebo 2,6, terwijl dit bij patiënten met lichte dementie (MMSE 18-24) 1,9 was.

24 % staakte voortijdig het gebruik; 27% in de rivastigmine-arm en 18% in de placebogroep. In de editorial<sup>1</sup> wordt er op gewezen dat de hogere uitval in de rivastigmine-arm bij een progressieve ziekte als parkinsondementie leidt tot bias omdat het in de uitkomstmeting lijkt of bij de uitvallers de ziekteprogressie is gestopt. Door de hogere uitval lijkt het effect van rivastigmine groter dan het in werkelijkheid zal zijn.

In de EPAR wordt de grootte van het effect van rivastigmine bij Parkinsondementie op de beide primaire uitkomstparameters vergelijkbaar genoemd aan dat van rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer (AD). Dit is echter niet het geval bij een analyse van de responspercentages, op grond waarvan bij AD een schatting is gemaakt van het percentage patiënten waarbij de behandeling resulteerde in een klinisch relevante verbetering. Bij de ziekte van Alzheimer was de respons of acceptabele werkzaamheid bij lichte tot matig ernstige dementie gedefinieerd als een relevante verbetering van de cognitieve functie (een verbetering op de ADAS-cog schaal van ten minste 4 punten) en geen verslechtering van het globaal functioneren en de instrumentele algemene dagelijkse levensverrichtingen (IADL). Uit een dergelijke analyse bleek dat er voor rivastigmine bij Alzheimerdementie (AD) wel een subgroep is die een klinisch relevant voordeel heeft van behandeling, maar bij Parkinsondementie kon een dergelijke subgroep niet worden gevonden. Ook in enkele andere analyses gericht op klinisch relevante responders (bv gedefinieerd als een verbetering op de ADAS-cog schaal van ten minste 4 punten) was er bij Parkinsondementie evenmin een statistisch significant verschil vergeleken met placebo, en bij AD wel. Dit was ook niet het geval voor het percentage patiënten met een verbetering op de ADAS-cog schaal van ten minste 4 punten. Wel blijkt uit een analyse<sup>17</sup> bij Parkinsondementie in de subgroepen met matige dementie (MMSE 10-17) en met visuele hallucinaties bij een MMSE 10-24 een groter behandelingseffect ten opzichte van placebo.

In een 24 weken durend open vervolg van bovengenoemde studie<sup>18</sup> bij 334 (=62% van het oorspronkelijke cohort) patiënten ziet men in de oorspronkelijke placebo-arm die wordt overgezet op rivastigmine een verbetering van 2,8 punten op de ADAS-cog. In de rivastigmine arm waarin de behandeling wordt voortgezet neemt de ADAS-cog daarentegen af met 1,4 punt, waardoor er na 48 weken tussen beide armen geen verschil is in ADAS-cog score.

Een Cochrane review over cholinesteraseremmers bij Parkinsondementie<sup>19</sup> is gebaseerd op deze ene RCT van Emre et al. De conclusie van deze review is dat gemeten op de ADCS-CGIC rivastigmine bij 15% van de patiënten een klinisch betekenisvol voordeel geeft; en het voor 85% dus geen klinisch betekenisvolle verbetering brengt. Benadrukt wordt dat meer studies nodig zijn met andere cholinesteraseremmers en studies gericht op pragmatische uitkomstparameters zoals de tijd tot opname in een verpleegtehuis en op kwaliteit van leven parameters van zowel de patiënt als de verzorger.

#### Conclusie:

In placebogecontroleerd onderzoek gedurende 6 maanden bij Parkinsondementie (MMSE 10-24) geeft rivastigmine een geringe, maar statistisch significante symptomatische verbetering gemeten op cognitie, ADL, gedrag en het globaal klinisch oordeel. Bij de subgroepen patiënten met matige dementie (MMSE 10-17) en patiënten met visuele hallucinaties bij een MMSE 10-24 werd een groter effect waargenomen. Langdurig onderzoek ontbreekt. Er zijn geen aanwijzingen voor een effect op de ziekteprogressie.

#### **4.b. Bijwerkingen**

De bijwerkingen komen bij Parkinsondementie in grote lijnen overeen met de meest frequente bijwerkingen die optreden bij de ziekte van Alzheimer:

- zeer vaak (> 10%): maag-darmklachten (misselijkheid (29%), braken (17%), diarree) vaker bij vrouwen, duizeligheid, verlies van eetlust.
- vaak (1-10%): met name bij Parkinsondementie: verergering van de ziekte van Parkinson die zich uit in een toename van de tremor.

Dosisvermindering of herstart met een tragere titratiefase kan bij Parkinsondementie bijwerkingen als verergering van extrapiramidale symptomen bij sommige patiënten verminderen.

Een langzame titratie van de dosering over een periode van acht tot twaalf weken verbetert de verdraagbaarheid. Ondanks een titratiefase in de registratiestudie voor Parkinsondementie van zelfs 16 weken, staakte 17% het gebruik van rivastigmine vanwege bijwerkingen als misselijkheid, braken en tremor. In deze registratiestudie blijkt dat bij Parkinsondementie tremor (10,2% vs 3,9%;  $p=0,01$ ) en de verergering van de Parkinsonsymptomen (27,3% vs 15,6%;  $p=0,002$ ) als bijwerkingen voor rivastigmine meer op de voorgrond te staan. Dit kwam echter niet tot uitdrukking in een significant verschil op de UPDRS schaal die motorische symptomen meet. Uit op verzoek van de EMEA uitgevoerde subgroepanalyses blijkt dat bij comedatie met antipsychotica de incidentie van parkinsonsymptomen en bradykinesie is toegenomen.



In de discussie of het geringe effect wel opweegt tegen de last van de bijwerkingen is het niet gelukt om eenduidige waarden voor NNT en NNH boven water te krijgen. In een richtlijn van de Amerikaanse academie voor Neurologie<sup>20</sup> komt men voor de registratiestudie uit op een NNH 8 wat men –zonder onderbouwing- uitlegt dat voor elke patiënt die van de behandeling een klinische verbetering ondervindt bij 8 patiënten de Parkinson verslechtert. Harada CN et al<sup>21</sup> berekenen dat in de studie van Emre et al van elke 19 patiënten die worden behandeld er 1 verbetert maar dat 4 mogelijk schade kunnen ondervinden. Zij menen dat het geringe effect, de bijwerkingen en de bias (vanwege de hogere uitval in de rivastigmine-arm) in de studie het gebruik van rivastigmine bij Parkinsondementie niet rechtvaardigt. In hun tegenreactie wijzen Emre et al er op dat bij deze afweging in de NNT ook de 10% verschil in klinisch relevante verslechtering (tussen rivastigmine en placebo) meegenomen zou moeten worden. Uit deze discussie blijkt dat eerst eenduidige criteria voor het vaststellen van een NNT of NNH en de interpretatie nodig zijn.

In de EPAR komt men tot de theoretische veronderstelling dat er subgroepen van Parkinsonpatiënten zijn waarin rivastigmine geen of een positief of een negatief effect op het motorische functioneren heeft. Aan de ene kant hebben acetylcholine en dopamine tegengestelde effecten in het striatum waardoor de toename in Parkinsonsymptomen als tremor kan worden verklaard. Aan de andere kant is het cholinerge systeem betrokken bij de regulering van de motorische functie op verschillende niveaus en gaat men ervan uit dat de diverse motorische symptomen verschillende regionale pathofysiologieën hebben. Bovendien heeft rivastigmine bij de meeste Parkinsonpatiënten geen statistisch significant effect op het motorisch functioneren. Dit is echter niet gebaseerd op analyses van subgroepen van de populatie van de registratiestudie.

Conclusie:

Frequente bijwerkingen zijn maag-darmklachten (misselijkheid, braken, diarree), duizeligheid, verlies van eetlust. Met name bij Parkinsondementie: verergering van de ziekte van Parkinson die zich uit in een toename van de tremor. Men kan zich afvragen of het geringe effect wel opweegt tegen de last van de bijwerkingen.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Er zijn geen onderzoeksgegevens over de kwaliteit van leven.

#### **4.d. Ervaring**

Exelon is in 1998 geïntroduceerd voor de ziekte van Alzheimer. Via de Centrale Procedure is Exelon op 8 maart 2006 in alle EU-lidstaten geregistreerd voor de tweede indicatie 'Parkinsondementie'. Eind 2005 werd deze indicatie geregistreerd in een aantal Latijns-Amerikaanse landen, waaronder Brazilië. Recent, op 28 juni 2006, heeft de Amerikaanse FDA goedkeuring verleend voor de registratie van Exelon voor de indicatie Parkinsondementie. Sinds de introductie in 1998 is de ervaring met rivastigmine wereldwijd ongeveer 2,25 miljoen patiëntjaren. Een onderverdeling van deze patiëntjaren naar de twee geregistreerde indicaties kan de fabrikant niet geven. Uitgegaan wordt daarom van een beperkte ervaring bij Parkinsondementie.

Conclusie:

De ervaring bij Parkinsondementie is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

De cholinesteraseremmers mogen niet worden toegepast bij ernstige leverfunctiestoornissen, bij comediatie met anticholinerge middelen, succinylcholine-achtige spierrelaxantia en andere cholinomimetica. Voorzichtigheid is geboden bij (predispositie voor) convulsies, maag-darmulcera, astma of obstructieve longziekten, urinewegobstructies en verder bij het sick-sinussyndroom, sinoatriaal blok of AV-blok.

Behandeling mag pas worden gestart als een verzorger aanwezig is die op de medicatie let. Bij de registratiestudie bij Parkinsondementie zijn alleen patiënten > 50 jaar geïnccludeerd.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Rivastigmine wordt tweemaal daags gedoseerd. Een nadeel is de lange titratiefase van 16 weken.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl btw)

	Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Rivastigmine	Exelon caps. 1,5/3/4,5/6 mg	9 mg	84,88

### 5.b. Bijzonderheden

Bij lichte tot matig ernstige Parkinsondementie was er bij de registratie discussie of het geringe effect wel zou opwegen tegen de gastro-intestinale bijwerkingen en de verergering van de Parkinsonsymptomen. Omdat verder in de responsanalyses er geen subgroep is die een klinisch relevant voordeel heeft van behandeling, is aanvankelijk op 13 oktober 2005 de aanvraag voor Parkinsondementie door de CHMP afgewezen. In tweede instantie is de indicatie-uitbreiding wel geaccepteerd, mede omdat de meerderheid van de CHMP instemde met de benadering volgend uit een eigen richtlijn uit 1999<sup>22</sup>. In deze richtlijn staat dat als responsanalyses worden uitgevoerd om de klinische significantie duidelijk te krijgen, nadat eerder de statistische significantie al is aangetoond op de primaire studie-eindpunten, de mate van statistische significantie moet worden beoordeeld op de primaire analyse. Dit betekent dat de uitkomsten van de responsanalyse niet statistisch significant hoeven te zijn. Andere overwegingen om tot registratie te besluiten waren:

- De frequent optredende maag-darmklachten kunnen door dosisverlaging en tragere titratie worden beperkt. In de open vervolgstudie was de incidentie afgenomen tot de helft.
- De verergering van de Parkinsonsymptomen is vooral gericht op een toename van de tremor en er is geen aanwijzing dat dit een teken is van toegenomen ziekteprogressie van de ziekte van Parkinson. Uit een post-hoc analyse voor de EMEA komt bij patiënten met Parkinsonsymptomen of tremor als bijwerking geen klinisch relevante toename in dopaminerge medicatie naar voren.
- De productinformatie is op diverse punten aangepast, o.a. is opgenomen om de behandeling te beëindigen indien na 3 maanden de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is. Verder is starten en supervisie van de behandeling voorbehouden aan een arts met ervaring in Parkinsondementie. De diagnose moet volgens richtlijnen worden gesteld. Behandeling mag alleen worden gestart als er een verzorger is die toezicht houdt op de medicatie.
- De PSUR-cyclus is aangescherpt.
- De fabrikant heeft toezeggingen gedaan om: prognostische factoren te identificeren voor patiënten die de meeste baat hebben bij de behandeling; een studie uit te voeren (12 maanden, open) naar de veiligheid op de lange termijn specifiek op de Parkinsonsymptomen en op de nog te identificeren subpopulaties die de meeste baat hebben bij de behandeling.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van rivastigmine

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant verzoekt de bijlage 2 voorwaarden van rivastigmine uit te breiden met de indicatie Parkinson-dementie. Deze stelt dat in de registratiestudie rivastigmine bij Parkinsondementie de dementie verbetert. Uit de extensie van de registratiestudie tot 48 weken concludeert men dat langdurig gebruik goed wordt verdragen en dat rivastigmine aanhoudend effectief is.

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

Van rivastigmine is bij Parkinsondementie in kortdurend onderzoek van zes maanden een beperkte werkzaamheid vastgesteld, die ondanks een trage dosistitratie gepaard ging met nogal wat bijwerkingen. Bij matige Parkinsondementie en bij patiënten met Parkinsondementie bij een MMSE 10-24 die gepaard gaat met visuele hallucinaties heeft het een grotere werkzaamheid. De

CFH benadrukt de bevinding in de SPC waarin staat dat het effect van behandeling niet is onderzocht in placebogecontroleerde studies die langer duurden dan 6 maanden.

## 7. CFH-advies

### 7.a. CFH Advies

*Advies vastgesteld voor Alzheimer:* Rivastigmine heeft bij een klein percentage van de lichte tot matig ernstige vorm (MMSE 10–26) van de ziekte van Alzheimer een bescheiden effect. Indien de behandeling aanslaat zal na zes maanden een verbetering of ten minste stabilisatie optreden van de cognitie, de instrumentele algemene dagelijkse activiteiten (IADL) en/of het globaal functioneren. Het mogelijke effect treedt alleen op bij hoge dosering (6–12 mg per dag). Dosisgerelateerde bijwerkingen zijn een belangrijke reden voor staken van de therapie (tot ca. 30%). Indien na zes maanden, ondanks medicatie, een achteruitgang optreedt in òf de cognitie òf de IADL dient de behandeling te worden gestaakt. Behandeling dient geprotocolleerd te geschieden en onder verantwoording van een specialist met ervaring in de behandeling van Alzheimer.

*Advies vastgesteld voor Parkinsondementie:* Rivastigmine heeft een therapeutische meerwaarde bij matige Parkinsondementie (MMSE 10-17) en daarnaast bij lichte Parkinsondementie (MMSE 18-24) die gepaard gaat met visuele hallucinaties. Behandeling dient geprotocolleerd te geschieden en onder verantwoording van een arts met ervaring met Parkinsondementie. Indien na een proef met een onderhoudsbehandeling van drie maanden, de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de medicatie te worden gestaakt.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 augustus 2006.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 2/B/40 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## 8. Literatuur

<sup>1</sup> Press DZ. Parkinson's disease dementia--a first step? N Engl J Med 2004; 351: 2547-9.

<sup>2</sup> De ziekte van Parkinson. II Behandeling van neuropsychiatrische stoornissen. Gebu 2004; 38: 49-55.

<sup>3</sup> Richtlijn diagnostiek en medicamenteuze behandeling dementie. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Van Zuiden Communications bv, Alphen aan de Rijn. [www.vanzuidencommunications.nl](http://www.vanzuidencommunications.nl).

<sup>4</sup> NICE. Dementia: the treatment and care of people with dementia in health and social care. Dementia scope Final 051004.

<sup>5</sup> NICE. HTA. New pharmaceutical treatments for non-Alzheimer dementias. Final scope. January 2004.

<sup>6</sup> McKeith IG, Dickson, DW, Lowe J et al. for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863-72.

<sup>7</sup> Deel 8b. van de EPAR: Procedural Steps taken and Scientific Information after cut-off date. Exelon-H-C-169-II-33 Scientific Discussion EMEA/CHMP, Londen, 28 february 2006.

<sup>8</sup> Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled crossover study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 934-9.

<sup>9</sup> Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 708-712.

<sup>10</sup> Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 1-8.

<sup>11</sup> EMEA. Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. London, September 1997. CPMP/EWP/553/95 corrected.

<sup>12</sup> EMEA. Recommendation on the need or revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. London, November 2005. CHMP/EWP/369929/2005.

<sup>13</sup> Cummings JL. Cholinesterase inhibitors for treatment of dementia associated with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 903-4.

<sup>14</sup> Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351:2509-18.

<sup>15</sup> Wesnes K.A., McKeith I., Edgar C., et al. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. Neurology 2005;65:1654-1656.

<sup>16</sup> Final CHMP Variation Assessment Report. EMEA London 26 January 2006. EMEA/CHMP/16232/2006

<sup>17</sup> SPC Exelon. 28/02/2006 Exelon-H-C-169-II-33. EMEA.

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/exelon/exelon.htm>

<sup>18</sup> Poewe W, Wolters E, Emre M et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Movement Disorders* 2005. Published online in 2005 in [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).

<sup>19</sup> Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004747. DOI: 10.1002/14651858.CD004747.pub2.

<sup>20</sup> Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 996-1002.

<sup>21</sup> Harada CN, Shega JW, Sachs GA. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1387.

<sup>22</sup> CHMP points to consider document on multiplicity issues in clinical trials. CPMP/WWP/908/99.