

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

Uw brief van
3 november 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P2729045

Datum
21 december 2006

Ons kenmerk
PAK/27005031

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/32: rotigotine (Neupro®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 november 2006 heeft u het CVZ verzocht om een toetsing uit te voeren met betrekking tot rotigotine (Neupro®) pleisters voor transdermaal gebruik, 2 mg, 4 mg, 6 mg en 8 mg per 24 uur. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/32.

Rotigotine pleisters voor transdermaal gebruik zijn bestemd voor monotherapie (zonder levodopa) in het beginstadium van de ziekte van Parkinson.

Volgens CFH-rapport 06/32 is de werkzaamheid van rotigotine klinisch relevant minder dan die van de dopamine-agonisten als ropinirol. Rotigotine kan, op grond van klinisch relevante verschillen in eigenschappen, niet als onderling vervangbaar worden beschouwd met ropinirol en daarmee niet met de dopamine-agonisten. Rotigotine kan daarom niet opgenomen worden in de cluster van dopamine-agonisten of een andere cluster in het GVS. Rotigotine heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van met name ropinirol.

Concluderend adviseert het CVZ u om rotigotine pleisters vanwege een therapeutische minderwaarde niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport

**CFH-rapport 06/32
rotigotine (Neupro®)**

Op 21 december 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

27005022

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 50

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	rotigotine (Neupro®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Conclusie plaats in het GVS
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport d.d. 3 november 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Neupro®

1. Inleiding

In de brief van 3 november 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Neupro® (rotigotine)

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. rotigotine (Neupro®)

Samenstelling

Pleister voor transdermaal gebruik '2 mg/24 uur' 4,5 mg /10cm², '4 mg/ 24 uur' 9 mg /20cm², '6 mg/24 uur' 13,5 mg /30cm², '8 mg/24 uur' 18 mg /40cm².

Geregistreeerde indicatie

Monotherapie (zonder levodopa) in het beginstadium van de ziekte van Parkinson.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor rotigotine (Neupro), een nieuwe dopamine-agonist toegediend als pleister op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering omdat het onderling vervangbaar zou zijn met andere dopamine-agonisten, bromocriptine, pergolide, pramipexol en ropinirol.

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 reeds 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 (cluster ON04BCAO), de MAO-B-remmers en centraal werkende parasymphatholytica. Voor vergelijking komt in eerste instantie het cluster met de andere dopamine-agonisten in aanmerking.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Er is sprake van een gelijksoortig hoofdindicatiegebied, nl de ziekte van Parkinson. Rotigotine is alleen geregistreerd voor gebruik als monotherapie in het beginstadium van PD en niet – zoals de orale dopamine-agonisten voor toevoeging aan levodopa in een later stadium. Het dossier bevat wel samenvattingen uit het Clinical trial report van studies (SP650 in ref 15 en SP515 in ref 17) waarin rotigotine is toegevoegd aan levodopa in een later stadium van PD. Deze indicatie is bij de EMEA aangevraagd.

Gelijke toedieningsweg

Rotigotine wordt transdermaal toegediend, waarbij een systemisch effect wordt beoogd. De andere dopamine agonisten worden oraal toegediend. Voor de indeling in het

GVS wordt bij de toedieningswegen waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd een onderscheid gemaakt in toediening door middel van injectie en toediening niet door middel van een injectie. Er is voor het GVS daarom sprake van een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Rotigotine is evenals de andere dopamine-agonisten alleen bestemd voor personen ouder dan 18 jaar.

**Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van rotigotine, dat als bijlage is toegevoegd. Hieruit komt naar voren dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen met ropinirol zijn aangetoond. Als monotherapie in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson is rotigotine vergeleken met placebo en ropinirol en heeft het in kortdurend onderzoek van 6 maanden een beperkt symptomatisch effect. Er is er geen gepubliceerd onderzoek met rotigotine, behalve een dosis-responsstudie. De twee fase III studies waarop de registratie is gebaseerd zijn niet gepubliceerd. De effectgrootte van rotigotine in deze studies op de UPDRS II +III-score lijkt vergelijkbaar met wat van een dopamine-agonist mag worden verwacht. In een direct vergelijkend onderzoek was rotigotine in een maximale dosering van 8 mg/uur statistisch significant en klinisch relevant echter minder werkzaam dan ropinirol in een relatief hoge dosering. Mogelijk berust dit verschil op een doseringkwestie. Een probleem is verder dat rotigotine niet in een hogere dosering dan 8 mg/24 uur is onderzocht en mogelijk niet wordt verdragen. Totdat rotigotine is onderzocht in een optimale dosering is de conclusie dat de werkzaamheid klinisch relevant minder is dan van de dopamine-agonisten als ropinirol.

De bijwerkingen lijken grotendeels vergelijkbaar met die van ropinirol, alleen geeft rotigotine aanleiding tot meer locale reacties. Ropinirol wordt ook iets beter verdragen. Vanwege de beperkte ervaring met rotigotine kan verder het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die zich pas uiteten bij langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

De ervaring met rotigotine is beperkt en geringer dan met de andere dopamine-agonisten. De toepasbaarheid is in grote lijnen vergelijkbaar met die van de orale dopamine-agonisten. Er zitten aan het gebruiksgemak van de pleister individuele voor- en nadelen. De rotigotinepleister is duurder dan de andere dopamine-agonisten.

Concluderend is de CFH van oordeel dat er tussen rotigotine, en ropinirol klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn aangetoond.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van een verschil in klinisch relevante verschillen in eigenschappen met ropinirol kan rotigotine niet als onderling vervangbaar worden beschouwd met ropinirol en daarmee niet met de dopamine-agonisten.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Rotigotine kan op basis van klinisch relevante verschillen in eigenschappen niet worden opgenomen in het cluster van dopamine-agonisten of een ander cluster in het GVS.

Rotigotine heeft een minderwaarde ten opzichte van met name ropinirol.

3. Conclusie

Rotigotine kan op basis van klinisch relevante verschillen in eigenschappen niet opgenomen worden in de cluster van dopamine-agonisten of een andere cluster in het GVS.

Rotigotine heeft een minderwaarde ten opzichte van met name ropinirol.

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 rotigotine (Neupro®) bij de indicatie ziekte van Parkinson

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rotigotine (Neupro®) pleisters. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met een van de orale dopamineagonisten, nl ropinirol. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Als monotherapie in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson is rotigotine vergeleken met placebo en ropinirol en heeft het in kortdurend onderzoek van 6 maanden een beperkt symptomatisch effect. Er is er geen gepubliceerd onderzoek met rotigotine, behalve een dosis-responsstudie. De twee fase III studies waarop de registratie is gebaseerd zijn niet gepubliceerd. De effectgrootte van rotigotine in deze studies op de UPDRS II +III-score lijkt vergelijkbaar met wat van een dopamine-agonist mag worden verwacht. In een direct vergelijkend onderzoek was rotigotine in een maximale dosering van 8 mg/uur statistisch significant en klinisch relevant echter minder werkzaam dan ropinirol in een relatief hoge dosering. Mogelijk berust dit verschil op een doseringkwestie. Een probleem is verder dat rotigotine niet in een hogere dosering dan 8 mg/24 uur is onderzocht en mogelijk niet wordt verdragen. Totdat rotigotine is onderzocht in een optimale dosering is de conclusie dat de werkzaamheid klinisch relevant minder is dan van de dopamine-agonisten als ropinirol.

De bijwerkingen lijken grotendeels vergelijkbaar met die van ropinirol, alleen geeft rotigotine aanleiding tot meer lokale reacties. Ropinirol wordt ook iets beter verdragen. Vanwege de beperkte ervaring met rotigotine kan verder het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die zich pas uiteten bij langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

De ervaring met rotigotine is beperkt en geringer dan met de andere dopamine-agonisten. De toepasbaarheid is in grote lijnen vergelijkbaar met die van de orale dopamine-agonisten. Er zitten aan het gebruiksgemak van de pleister individuele voor- en nadelen. De rotigotinepleister is duurder dan de andere dopamine-agonisten.

Eindconclusie therapeutische waarde

Een voordeel van rotigotine boven de andere dopamine-agonisten is niet aangetoond, terwijl de ervaring ermee geringer is. In een directe vergelijking met ropinirol was rotigotine minder werkzaam en had het meer bijwerkingen. Rotigotine heeft een minderwaarde ten opzichte van met name ropinirol.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Rotigotine (Neupro®)
Samenstelling	Pleister voor transdermaal gebruik '2 mg/24 uur' 4,5 mg /10cm ² , '4 mg/ 24 uur' 9 mg /20cm ² , '6 mg/24 uur' 13,5 mg /30cm ² , '8 mg/24 uur' 18 mg /40cm ² .
Geregistreerde indicatie	Monotherapie (zonder levodopa) in het beginstadium van de ziekte van Parkinson.
Dosering	Onderhoudsbehandeling 6-8 mg/24 uur; bij sommigen kan 4 mg/24 een effectieve dosis zijn.
Werkingsmechanisme	Non-ergoline D3, D2-dopamine-agonist met enige alfa ₂ -adrenerge- en 5HT _{1A} -agonistische werking. De werking bij de ziekte van Parkinson berust op stimulering van dopaminereceptoren in het corpus striatum.

Bijzonderheden	
-----------------------	--

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

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 tegengaan¹. 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)² verder worden verminderd door toevoeging van achtereenvolgens dopamine-agonisten, selegiline of entacapon. Binnen de orale dopamine-agonisten gaat de voorkeur uit naar de non-ergot preparaten pramipexol of ropinirol, omdat de ergot dopamine-agonisten bromocriptine en pergolide zijn gecontra-indiceerd bij ernstige perifere doorbloedingsstoornissen en coronaire insufficiëntie. Verder zijn er met name van pergolide frequente meldingen van hartklepafwijkingen en andere fibrotische reacties.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Rotigotine dient in eerste instantie te worden vergeleken met de andere dopamine-agonisten, bij voorkeur pramipexol of ropinirol. Vervolgens komt een vergelijking met levodopa +decarboxylaseremmer in aanmerking.

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 op 17 oktober 2006 met als zoekterm 'rotigotine'. Dit heeft geen treffers opgeleverd die niet in het dossier waren opgenomen.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rotigotine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Omdat gepubliceerd onderzoek zich beperkt tot een dosis-responsstudie is voor de beoordeling afgegaan op de SPC en de EPAR van rotigotine en verder op gedeelten van Clinical Trial Rapporten, die door de fabrikant zijn overlegd.

4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit

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 EMEA³ 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. Vooral in het beginstadium van de ziekte met lichte symptomen kunnen de motorische symptomen erg variëren en fluctueren. Controle met placebo is aangewezen om het behandelingseffect te onderscheiden van spontane fluctuaties.

Rotigotine

-Het enige gepubliceerde onderzoek is een dubbelblinde, placebogecontroleerde dosis-responsstudie (**Parkinson Study group, 2003**, waarin rotigotine alleen in de sterkten van 6 en 8 mg/24 uur een statistisch significant verschil in werkzaamheid ten opzichte van placebo heeft. De uitgangswaarde van UPDRS II +III was 24-27. Deze studie laat voor de dosISRANGE van 2-6 mg/24 uur een dosisresponsrelatie zien, en voor het gebied tussen 6 en 8 mg/24 uur lijkt er een plateau te zijn, waarbij 8 mg/24 uur niet werkzamer lijkt dan 6 mg/24 uur. De EMEA concludeert in de EPAR dat in de fase III studies 8mg/24 uur wel werkzamer lijkt dan 6 mg/24 uur en dat mogelijk hogere doseringen dan 8 mg/24 uur zinvol kunnen zijn als deze verdragen zouden worden.

-In de 1 b-tekst/SPC⁴ en de EPAR⁵ wordt beschreven dat de werkzaamheid van rotigotine als monotherapie bij het vroege stadium van de ziekte van Parkinson is vastgesteld in twee fase III, onderzoeken, **SP512 en SP513**. Geen van beide onderzoeken zijn gepubliceerd. Beide zijn gerandomiseerde (2:1), placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken bij patiënten (Hoehn & Yahr stadium ≤ 3 ; MMSE ≥ 24) die nog niet eerder met levodopa waren behandeld of bij wie eerdere behandeling met levodopa korter dan 6 maanden duurde. De patiënten mochten zijn ingesteld op selegiline, anticholinergica of amantadine. De werkzaamheid werd gemeten aan de hand het opgetelde aantal punten van de scores voor de subschalen UPDRS II, (ADL) en UPDRS III (op motorisch functioneren) en van het percentage responders (gedefinieerd als percentage met ten minste 20% verbetering op de gecombineerde UPDRS II +III-score. 20% verbetering op de gecombineerde UPDRS II +III-score werd beschouwd als een klinisch relevante verbetering. Na titratie in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur werden de patiënten gedurende 6 maanden op hun optimale dosering gehouden.

Tabel 1. Gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken met rotigotine als monotherapie in het beginstadium van de Ziekte van Parkinson.

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/24 uur)	N	Uitkomst	
			Percentage responders ^a (%)	Gemiddelde verbetering van UPDRS II +III
Studie SP512, fase III, titratiefase + 6 mnd.	rotigotine bijna 6	177	48*	- 4,0*
	placebo	96	19	+ 1,3
Studie SP513, fase III, titratiefase + 6 mnd.	rotigotine bijna 8	213	52	-6,8
	ropinirol tot 24	227	68	-10,8
	placebo	117	30	-2,3
Studie 506, Parkinson study group, 2003 ⁶ , 4 weken titratiefase + 7 weken	rotigotine 2	49	-	-1,2
	rotigotine 4	47	-	-3,1
	rotigotine 6	48	-	-5,1
	rotigotine 8	51	-	-5,3
	placebo	47	-	-0,3

^a responder= ten minste 20% verbetering op de UPDRS II +III-score

* p<0,0001 tov placebo

- geen gegeven

Studie SP512

In deze studie was de gemiddelde uitgangswaarde van gecombineerde UPDRS II +III ongeveer 30. 91% van de patiënten zaten aan het eind van de onderhoudsbehandeling op de in deze studie maximale dosering van 6 mg/24 uur.

Vergelijking met ropinirol

Studie SP513

In deze studie werd voor de directe vergelijking met rotigotine een non-inferiority marge van 15% aangehouden. De titratiefase bedroeg 13 weken. In deze studie was de gemiddelde uitgangswaarde van UPDRS II +III 31-33. De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 61 jaar, 6% was ouder dan 75 jaar en 35% was 65-74 jaar. 92% van de patiënten zaten aan het eind van de onderhoudsbehandeling op de maximale rotigotinedosering van 8 mg/24 uur. Een derde van de patiënten op ropinirol bereikte de max. dosering van 24 mg/dag. Uit de EPAR of de door de fabrikant overlegde gegevens wordt verder niet duidelijk wat de uiteindelijke gemiddelde doseringen zijn van rotigotine en ropinirol die tijdens de onderhoudsfase zijn gebruikt. Op rotigotine waren er 22% (95% BI: 11-32%) meer responders dan op placebo en op ropinirol waren er 38% (95% BI: 28-49%) meer tov placebo. Op ropinirol waren er 17% (95% BI: 8-26%) meer responders dan op rotigotine. (Dit zijn allemaal absolute verschillen.) Dit betekent dat er geen non-inferiority was en dat rotigotine niet alleen statistisch significant, maar ook klinisch relevant minder werkzaam is dan ropinirol. Ook gemeten op de gemiddelde verbetering op de UPDRS II +III-score was ropinirol statistisch significant werkzamer dan rotigotine.

De EMEA acht de effectgrootte van rotigotine in deze studie vergelijkbaar met wat van een dopamine-agonist mag worden verwacht. Dat de respons op ropinirol in deze studie groter is dan in andere studies met ropinirol, wordt toegeschreven aan de hogere dosering in deze studie (de gemiddelde dosering in andere studies varieert van 8-16 mg per dag).

In een open label vervolgstudie van de SP513, (nl SP513, deel II) lijkt dat de werkzaamheid van monotherapie met rotigotine voor een relevant deel van de patiënten behouden blijft tot 12 maanden (en mogelijk tot 18 maanden), maar ook hierin is de werkzaamheid geringer dan van ropinirol. Na 12 maanden waren er 67% responders op ropinirol, vergeleken met 49% op rotigotine en 45% op placebo.

Conclusie:

Als monotherapie in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson is rotigotine vergeleken met placebo en ropinirol en heeft het in kortdurend onderzoek van 6 maanden een beperkt symptomatisch effect. Er is er geen gepubliceerd onderzoek met rotigotine, behalve een dosis-responsstudie. De twee fase III studies waarop de registratie is gebaseerd zijn niet gepubliceerd. De effectgrootte van rotigotine in deze studies op de UPDRS II +III-score lijkt vergelijkbaar met wat van een dopamine-agonist mag worden verwacht. In een direct vergelijkend onderzoek was

rotigotine in een maximale dosering van 8 mg/uur statistisch significant en klinisch relevant echter minder werkzaam dan ropinirol in een relatief hoge dosering. Mogelijk berust dit verschil op een doseringkwestie. Een probleem is verder dat rotigotine niet in een hogere dosering dan 8 mg/24 uur is onderzocht en mogelijk niet wordt verdragen. Totdat rotigotine is onderzocht in een optimale dosering is de conclusie dat de werkzaamheid klinisch relevant minder is dan van de dopamine-agonisten als ropinirol.

4.b. Bijwerkingen

Uit gepoolde onderzoeksgegevens bij 649 met rotigotine en 289 met placebo behandelde patiënten melde 76% ten minste 1 bijwerking met rotigotine en 57% met placebo.

Bijwerkingen volgens de SPC: zeer vaak (> 10%): huidreacties op de toedieningsplaats (bij 40%), zoals erytheem, jeuk, irritatie, branderig gevoel, dermatitis, ontsteking, bultjes, blaasjes, en pijn; misselijkheid en braken met name in het begin; slaperigheid, duizeligheid. Vaak (1-10%): anorexie, slaapaanvallen, hallucinaties, angst, abnormaal dromen, slapeloosheid, hoofdpijn, vermoeidheid, orthostatische hypotensie, hypertensie, hoesten, hik, obstipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, overmatig zweten, perifeer oedeem. Zelden (0,01-0,1%): psychotische stoornissen, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangstoornissen (incl. pathologisch gokken, punding), convulsies.

- In de EPAR wordt voor de bepaling van het theoretische risico op valvulopathie verwezen naar een risico management plan. Hiervoor zal de fabrikant in een fase 4 studie 2000 patiënten gedurende 3 jaar vervolgen; naast de veiligheidsgegevens zal ook de werkzaamheid in kaart worden gebracht. Fibrose van de hartkleppen (valvulopathie) is gemeld bij het gebruik van de ergot-dopamine-agonist pergolide met een geschatte incidentie van 20% of meer en wordt doorgaans geduid in samenhang met de ergotstructuur. Sommigen wijten deze afwijkingen ook wel aan een agonistisch effect van pergolide op de serotonerge receptoren van de fibroblasten en zien ook een rol voor 5HT_{2B}-agonisme.

- Bij meer dan 40% waren er locale reacties.

- In studie SP512 staakte 13% het gebruik vanwege bijwerkingen vergeleken met 6% in de placebogroep. In studie SP513 staakte zelfs 17% het gebruik met rotigotine vanwege bijwerkingen vergeleken met 13% in de ropinirolgroep en 5% in de placebogroep. Ook de gehele uitval aan patiënten was groter in de rotigotinegroep (nl 30%) dan in de ropinirolgroep (24%). Uit studie SP513 lijken de bijwerkingen van rotigotine grotendeels vergelijkbaar met die van ropinirol, alleen geeft rotigotine aanleiding tot meer reacties op de toedieningsplaats, nl bij 37% vergeleken met 8% bij ropinirol en 14% bij placebo.

Conclusie:

De bijwerkingen lijken grotendeels vergelijkbaar met die van ropinirol, alleen geeft rotigotine aanleiding tot meer locale reacties. Ropinirol wordt ook iets beter verdragen. Vanwege de beperkte ervaring met rotigotine kan verder het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die zich pas uiteten bij langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

4.c. Kwaliteit van leven

In de fase III, onderzoeken, SP512 en SP513 is de kwaliteit van leven gemeten op de EuroQol-5D. Op alle 5 domeinen (lopen, zelfverzorging, activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressie) scoorde actieve behandeling gunstiger dan placebo en scoorde ropinirol gunstiger dan rotigotine. Het is echter onduidelijk of hierbij sprake is van statistisch significante verschillen.

4.d. Ervaring

Rotigotine is Europees geregistreerd en in Duitsland vanaf maart 2006 op de markt. Verder is het op de markt in Oostenrijk, UK en Denemarken. In VS of ergens anders dan Europees is het nog niet geregistreerd.

Conclusie:

De ervaring met rotigotine is beperkt en geringer dan met de andere dopamine-agonisten.

4.e. Toepasbaarheid

Rotigotine is gecontra-indiceerd bij MRI of cardioversie. Ropinirol is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min.) en leverinsufficiëntie. Pramipexol heeft geen contra-indicaties.

Zwangerschap/Lactatie: Zowel rotigotine als ropinirol en pramipexol mogen niet worden gebruiken tijdens zwangerschap en lactatie.

Conclusie:

De toepasbaarheid is in grote lijnen vergelijkbaar met die van de orale dopamine-agonisten.

4.f. Gebruiksgemak

De rotigotinepleister hoeft maar eenmaal per dag te worden geplakt, terwijl de andere dopamine agonisten meestal driemaal per dag moeten worden ingenomen. Voor patiënten met slikproblemen kan de pleister een voordeel zijn. Het gaat om forse pleisters, de meesten (92% van de patiënten) in de SP513 studie had een pleister van 40 cm² nodig. Nadelen zijn:

- bij MRI of defibrillatie moet men de pleister verwijderen omdat het aluminium in de pleister kan ontbranden;
- plaats van de pleister mag men niet blootstellen aan externe warmte, zoals warm bad, sauna, verwarmingskussen of overmatig zonlicht.

Conclusie:

Er zitten aan het gebruiksgemak van de pleister individuele voor- en nadelen.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van de rotigotine pleister met 6 mg/24 uur: € 6,98 en die met 8 mg/24 uur: € 8,25.

Voor rotigotine is geen DDD vastgesteld; voorlopig wordt uitgegaan van de voorgestelde DDD van 6 mg.

Tabel 4. Kostenoverzicht dopamineagonisten november 2006 (AIK-clawback)

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
rotigotine	6 mg	€ 202
bromocriptine	30 mg	€ 86-90
pergolide	3 mg	€107-110
pramipexol	2,5mg	€ 152
ropinirol	6 mg	€ 102

Conclusie

De rotigotinepleister is duurder dan de andere dopamine-agonisten.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van rotigotine

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant meent dat rotigotine even werkzaam is als de andere dopamine-agonisten. Deze stelt dat de werkzaamheid van 8 mg rotigotine vergelijkbaar is met die van 9 mg ropinirol. Dat in studie SP513 ropinirol werkzamer is dan rotigotine schrijft de fabrikant toe aan bias. In dit vergelijkende onderzoek met ropinirol zou bias zijn opgetreden omdat de dosisgrens van rotigotine 8 mg/24 uur was en van ropinirol doseringen tot 24 mg per dag werden gebruikt, terwijl de DDD van ropinirol 6 mg is en voor rotigotine ook een DDD van 6 mg is voorgesteld. De eenmaal daagse transdermale toediening ziet men als een patiëntvriendelijk behandelalternatief met de potentie de therapietrouw te verbeteren. De fabrikant ziet een plaats voor rotigotine bij patiënten die baat hebben bij een meer continue toediening dan met orale toediening mogelijk is. De fabrikant oppert dat rotigotine door een continue afgifte van de werkzame stof over 24 uur motorische complicaties mogelijk voorkomt en dat slaapstoornissen verbeteren, omdat pulserende dopaminerge stimulatie wordt geassocieerd met het veroorzaken van dyskinesie. Andere voordelen die de fabrikant toeschrijft aan rotigotine ten opzichte van de orale dopamine-agonisten: toepassen bij perioperatief management, slikproblemen.

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

Dat de werkzaamheid van 8 mg rotigotine vergelijkbaar zou zijn met die van 9 mg ropinirol wordt in het dossier onvoldoende met studiegegevens onderbouwd. Volgens de registertekst van

ropinirol kan indien nodig de dosering worden verhoogd tot max. 24 mg. De max. dosering voor rotigotine is vastgesteld op 8 mg, hoewel de EMEA aangeeft dat hogere doses mogelijk zinvol zouden zijn, maar dat niet duidelijk is of hogere dosering wel worden verdragen en deze ook niet zijn onderzocht. Dat rotigotine door een continue afgifte van de werkzame stof over 24 uur motorische complicaties mogelijk voorkomt en dat slaapstoornissen verbeteren, wordt niet met klinische gegevens onderbouwd. In de direct vergelijkende studie SP513 zijn er hiervoor geen aanwijzingen: slaperigheid treedt in deze studie op bij 25% in de rotigotine-arm, vergeleken met 29% in de ropinirol-arm en 16% in de placebo-arm.

De ander doelgroepen waar rotigotine van voordeel zou zijn, nl perioperatief management en patiënten met slikproblemen zijn niet duidelijk omschreven en evenmin zijn hierover studiegegevens overlegd.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies (rood)

Binnen de orale dopamine-agonisten gaat de voorkeur uit naar de non-ergot preparaten pramipexol of ropinirol. Een voordeel van rotigotine boven deze dopamine-agonisten is niet aangetoond, terwijl de ervaring ermee geringer is. In een directe vergelijking met ropinirol was rotigotine minder werkzaam en had het meer bijwerkingen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 18 december 2006.

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

8. Literatuur

¹ Farmacotherapeutisch Kompas 2006. CVZ.

² 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.

³ 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.

⁴ Summary of Product Characteristics (SPC) Neupro. EMEA 2006. 24/08/2006 Neupro EMEA-H-626-N-02

⁵ Neupro [European Public Assessment Report INN: Rotigotine \(Rev. 1\) - Published 12/09/06](#).

SPC: 24/08/2006 Neupro EMEA-H-626-N-02.

⁶ The Parkinson study group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. Arch Neurol 2003; 60: 1721-8.