

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

Uw brief van 7 juni 2006	Uw kenmerk Farmatec/P 2691053	Datum 2 april 2007
Ons kenmerk PAK/27022332	Behandeld door W.G.M. Toenders	Doorkiesnummer (020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/11: memantine (Ebixa®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 juni 2006 heeft uw ambtsvoorganger het CVZ verzocht om een toetsing uit te voeren met betrekking tot memantine (Ebixa®) tabletten en druppels. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/11.

Memantine is bestemd voor de behandeling van matige tot ernstige dementie van het Alzheimerstype. Het middel is nu opgenomen op bijlage 1B. De fabrikant heeft in een verzoek tot herbeoordeling voorgesteld om memantine te plaatsen op bijlage 1A in het cluster met rivastigmine en galantamine.

Volgens CFH-rapport 07/11 is de overlap in indicatiegebied tussen memantine enerzijds en de cholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine anderzijds voldoende om te kunnen spreken van een gelijksoortig indicatiegebied. Tussen memantine en de cholinesteraseremmers bestaan echter klinisch relevante verschillen in eigenschappen voor wat betreft de werkzaamheid en de bijwerkingen. Memantine kan daarom niet geclusterd worden met rivastigmine en galantamine op bijlage 1A. Voor het overlappende indicatiegebied kan voor memantine geen therapeutische meerwaarde worden vastgesteld.

Concluderend is het CVZ van oordeel dat de plaats van memantine op bijlage 1B gehandhaafd kan blijven.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

Rapport

CFH rapport 07/11

memantine (Ebixa®), (2^e)herbeoordeling

Op 2 april 2007 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

26049793

Afdeling

PAK

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. Aanleiding
2	3. Motivatie herbeoordeling
2	4. Uitgangspunten herbeoordeling
2	5. Plaatsbepaling binnen GVS
2	5.a. GVS-criteria voor clustering
3	5.a.1. Gelijksoortig indicatiegebied
3	5.a.2. Gelijke toedieningsweg
3	5.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
3	5.a.4. Geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen
10	6. Eindconclusie
10	7. Literatuur
11	8. Voetnoot 1

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid , Welzijn en Sport
d.d.7 juni 2006

1. Inleiding

In de brief van 7 juni 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een nieuwe herbeoordeling van memantine (Ebixa®) uit te voeren.

De eerste beoordeling van memantine door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vond plaats in het voorjaar van 2003 (CFH-rapport 03/05, 26 maart 2003).¹ Memantine bleek niet onderling vervangbaar te zijn met rivastigmine en er waren onvoldoende gegevens om de therapeutische waarde vast te kunnen stellen.

Een herbeoordeling van memantine vond plaats in het najaar van 2004 (CFH-rapport 04/28, 4 november 2004).²

De CFH oordeelde toen dat een meerwaarde van memantine boven rivastigmine bij matig ernstige Alzheimer dementie niet is aangetoond. Bij ernstige Alzheimer dementie is memantine het enige beschikbare middel dat is geregistreerd. Bij een gering aantal ambulante patiënten is enig effect aangetoond. Op basis van de nieuwe gegevens kwam de CFH toen tot de conclusie dat memantine een therapeutische meerwaarde heeft voor een kleine groep patiënten met ernstige Alzheimer dementie. Aangezien memantine niet onderling vervangbaar bleek met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, werd memantine geplaatst op bijlage 1B. Aan de verstrekking werden nadere voorwaarden te verbonden, aansluitend bij de CBO-richtlijn. Eventuele behandeling komt alleen in aanmerking bij ambulante patiënten en dient geprotocolleerd te geschieden, onder verantwoording van een specialist met ervaring met de behandeling de ziekte van Alzheimer.

2. Aanleiding

De fabrikant heeft een verzoek ingediend tot herbeoordeling van memantine (Ebixa®) in het GVS. De fabrikant baseert het verzoek op de uitbreiding van de geregistreerde indicatie en beschikbaarheid van nieuwe literatuurgegevens. De geregistreerde indicatie van memantine is uitgebreid van behandeling van matig ernstige tot ernstige dementie van het Alzheimerstype (overeenkomend met een 'Mini Mental State Examination' (MMSE) score ≤ 14) naar behandeling van matige tot ernstige Alzheimer dementie (MMSE ≤ 19).

De fabrikant verzoekt de minister memantine op te nemen op bijlage 1A van het verstrekkingenbesluit Farmaceutische Hulp, in het cluster met rivastigmine en galantamine.

3. Motivatie herbeoordeling

De fabrikant motiveert zijn aanvraag als volgt:
De werkzaamheid van memantine is op alle functiedomeinen vergelijkbaar met die van galantamine en rivastigmine. Daarnaast verbetert memantine de gedragssymptomen bij Alzheimer patiënten en voorkomt daarnaast ook deze symptomen. Twee keer zoveel patiënten die met placebo worden behandeld hebben een ernstige klinische verslechtering vergeleken met patiënten die met memantine worden behandeld. Verder wordt memantine goed verdragen en komt uitval ten gevolge van bijwerkingen minder vaak voor bij memantine dan bij placebo.

De fabrikant heeft een dossier ingediend met een aantal nieuwe studies en publicaties over memantine. De publicaties van Reisberg en Tariot zijn al in een eerdere beoordeling betrokken en worden daarom niet in deze herbeoordeling meegenomen.^{3,4} Ook het case report van Sleeper wordt buiten beschouwing gelaten.⁵

4. Uitgangspunten herbeoordeling

Om te bepalen of memantine opgenomen kan worden in het GVS cluster met rivastigmine en galantamine dient nagegaan te worden of memantine op grond van nieuwe feiten voldoet aan de clustercriteria.

Een literatuuronderzoek werd op 1 juni 2006 uitgevoerd met de databases van de Medline en Cochrane. Gezocht werd naar RCT's in de afgelopen drie jaar met de zoektermen 'memantine' en 'Alzheimer'. Er werden geen aanvullende klinische studies gevonden naast de studies die de fabrikant in zijn dossier heeft opgenomen. Wel is er van de Cochrane organisatie een recenter review verschenen dan waaraan de fabrikant refereert.⁶

5. Plaatsbepaling binnen GVS

5.a. GVS-criteria voor clustering

De fabrikant is van mening dat memantine door de uitbreiding van de geregistreerde indicatie nu geclusterd kan worden met rivastigmine en galantamine.

De criteria voor clustering zijn kort weergegeven:

1. een gelijksoortig indicatiegebied
2. een gelijke toedieningsweg
3. bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
4. geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

De invulling van deze criteria wordt hieronder weergegeven.

5.a.1. Gelijksortig indicatiegebied

Memantine is nu geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige dementie van het Alzheimerstype (MMSE ≤ 19).⁷ (Dit was voorheen matig ernstige en ernstige Alzheimer dementie, overeenkomend met MMSE ≤ 14). Galantamine en rivastigmine zijn geregistreerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype (overeenkomend met MMSE 10-26).^{8,9} Een MMSE score van 21-26 wordt in verband gebracht met lichte, 10-20 met matige, 10-14 matig ernstige en 10 of minder met ernstige Alzheimer dementie. Het grootste deel van de Alzheimer dementie patiënten hebben een lichte tot matige vorm van Alzheimer dementie.⁷

Door de indicatie uitbreiding bestaat er nu een grotere overlap in het indicatiegebied, namelijk matige (incl. matig ernstige) Alzheimer dementie. Op grond hiervan bestaat er nu voldoende overlap in indicatiegebied om te kunnen spreken van een gelijksoortig indicatiegebied.

Conclusie: Galantamine, rivastigmine en memantine hebben een gelijksoortig indicatiegebied.

5.a.2. Gelijke toedieningsweg

Memantine (tablet en druppels) heeft dezelfde toedieningsweg als galantamine (tablet en drank) en rivastigmine (tablet). De toedieningsweg is oraal.

5.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Memantine, galantamine en rivastigmine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

5.a.4. Geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Voor de behandeling belangrijke eigenschappen van een geneesmiddel zijn: (a) werkzaamheid, (b) effectiviteit, (c) bijwerkingen, (d) (klinische) ervaring, (f) toepasbaarheid, (g) gebruiksgemak en (h) kwaliteit van leven.

Om deze eigenschappen tussen geneesmiddelen te vergelijken is bij voorkeur direct vergelijkend onderzoek nodig. Dergelijke onderzoeken ontbreken voor memantine, galantamine en rivastigmine.

Naar de effectiviteit van memantine en de invloed op de kwaliteit van leven zijn geen studies verricht. De klinische ervaring met memantine bij matige Alzheimer dementie is beperkt, met galantamine en rivastigmine bestaat voldoende ervaring. Het gebruiksgemak van memantine, galantamine en rivastigmine zijn vergelijkbaar. Hier onder wordt nader ingegaan op de werkzaamheid, de bijwerkingen en de toepasbaarheid.

Werkzaamheid

Bij de beoordeling van de werkzaamheid doet zich het probleem voor dat memantine in onderzoek niet direct

vergeleken is met rivastigmine en galantamine. Daarnaast is een indirecte vergelijking ook niet goed mogelijk omdat:

- in de studies verschillende schalen zijn gebruikt voor de beoordeling van de verschillende functiedomeinen.
- de indicaties van memantine en galantamine en rivastigmine niet volledig overlappend zijn.
- de definities voor respons verschillen.
- hoewel de 'Clinician's Interview-based impression of change plus caregiver input' (CIBIC-plus, een maat voor globaal domein, zie ook voetnoot 1) in verschillende studies wordt gebruikt, is voor deze schaal een indirecte vergelijking tussen verschillende studies niet goed mogelijk vanwege een mogelijke variabiliteit tussen de beoordelaren.

Daarom wordt hieronder slechts een beschrijving gegeven van de nieuwe onderzoeken met memantine.

Het manuscript van **Cummings** geeft een analyse van de effecten van memantine op het gedrag in de onderzoekspopulatie van Tariot.^{4,10} In deze studie is memantine toegevoegd aan de behandeling met donepezil bij patiënten met matig ernstige tot ernstige Alzheimer dementie (MMSE score 5-14). Als schaal werd de Neuropsychiatric Inventory (NPI) gebruikt. Na 24 weken was er, ten opzichte van de uitgangssituatie, een toename van de NPI-score (achteruitgang) met 3,7 punten in de placebogroep ten opzichte van het vrijwel gelijk blijven van de score in de memantinegroep (totale NPI-score -0,1; $p=0,002$; last observation carried forward (LOCF) analyse).

De volgende opmerkingen zijn te maken bij deze studie.

- In de onderzoeksopzet is de NPI als secundaire uitkomstmaat meegenomen. De resultaten van de primaire uitkomstmaten zijn gepubliceerd in het artikel van Tariot.
- Donepezil is een cholinesteraseremmer die in Nederland niet in de handel is. Donepezil is niet geregistreerd voor behandeling van ernstige Alzheimer dementie.
- Het toedienen van een cholinesteraseremmer aan ernstig demente patiënten is in Nederland niet gebruikelijk en de werkzaamheid is bij deze populatie niet aangetoond.

Omdat er vooraf geen klinisch relevante verschillen voor de uitkomstmaten zijn gedefinieerd, geeft deze studie geen verdere informatie of er (voor mogelijk een deel van de patiënten) sprake is van een klinisch relevant effect.

Het manuscript van **Peskind** geeft de resultaten van een 24 weken durende multi-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie (**MD-10 studie**) bij 403 patiënten met een lichte tot matige Alzheimer dementie (MMSE score 10-22, gemiddeld 17,3).¹¹ Van de 403 patiënten deden 332 de volledige studieduur mee; 165 (82%) in de memantinegroep en 167 (83%) in de placebogroep. De belangrijkste reden voor uitval was het optreden van bijwerkingen, gerapporteerd door 5% in de placebogroep en

9,5% in de memantinegroep.

De primaire uitkomstmaten in deze studie waren veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie op de 'Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale' (ADAS-cog, een maat voor cognitie) en de CIBIC-Plus.

Secundaire uitkomsten waren een verandering op de NPI en de 'Alzheimer's disease comparative study activities of daily living inventory' (ADCS-ADL, een maat voor functioneren).

In week 24 bedroeg de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie voor de ADAS-cog -0,8 in de memantinegroep en 1,1 in de placebogroep (LOCF analyse, $p=0,003$, zie ook tabel 1). De resultaten van de observed cases (OC) analyse waren vergelijkbaar met die van de LOCF analyse, hoewel hierbij geen statistisch significant verschil werd gevonden in week 24 ($p=0,13$).

De gemiddelde CIBIC-plus totaalscore in week 24 bedroeg 4,2 voor memantine en 4,5 voor placebo behandelde patiënten (LOCF analyse, $p=0,004$).

De resultaten van de OC analyse komen overeen met de LOCF analyse ($p=0,03$). De uitkomst van de secundaire parameter, de ADCS-ADL gaf geen significante verschillen tussen een behandeling met memantine en placebo. Op de NPI scoorde memantine beter dan placebo ($p=0,035$ in week 12 en $p=0,011$ in week 24, LOCF).

In de EPAR wordt ook de niet gepubliceerde **99679-studie** besproken.⁷ Deze studie vormde samen met de MD-10 studie de basis voor de beoordeling van de indicatie-uitbreiding. Aan de 99679-studie namen 470 patiënten deel, waarvan 318 werden gerandomiseerd naar de memantinegroep en 152 naar de placebogroep. In totaal deden 409 patiënten de hele studie mee, 271 (85%) in de memantinegroep en 138 (91%) in de placebogroep. De gemiddelde uitgangs MMSE totaal score bedroeg 18,7 (spreiding 11-23).

In week 24 hadden met memantine behandelde patiënten een gemiddelde verbetering van 1,93 punten op de ADAS-cog totaal score, maar deze uitkomst was niet statistisch significant verschillend ten opzichte van de placebogroep. De cognitieve functie in de placebogroep verslechterde niet zoals verwacht op basis van eerdere studies. Vergeleken met de uitgangssituatie hadden patiënten in de placebogroep een verbeterde ADAS-cog score na 24 weken.

Ook het verschil op de CIBIC-plus totaal scores tussen beide onderzoekarmen was na 24 weken niet statistisch significant. Voor de secundaire uitkomstmaten ADCS-ADL en NPI werden eveneens geen statistisch significante verschillen gevonden.

Doordat de onderzoeksopzet van de MD-10 en de 99679-studie vergelijkbaar waren kon in de EPAR een **gepoolde analyse** van deze studies gemaakt worden. Hierin was memantine statistisch significant beter dan placebo gemeten met de ADAS-cog totaal score (LOCF $p=0,004$; OC $p=0,049$).

Ook voor de CIBIC-plus totaal score gaf memantine een statistisch significant beter resultaat dan placebo (LOCF $p=0,022$; OC $p=0,047$).

Er was geen statistisch significant verschil tussen memantine en placebo op de ADSC-ADL. De memantinegroep liet een numerieke verbetering zien ten opzichte van placebo op de NPI in week 12 en 24, dit verschil was alleen statistisch significant in week 12 ($p=0,03$ LOCF).

Het aantal responders, gebaseerd op het criterium verbetering van de ADAS-cog ≥ 4 en de CIBIC-plus ≤ 4 , was bij de gepoolde analyse in de memantinegroep statistisch significant hoger dan in de placebogroep.

Op grond van een subgroup analyse van patiënten met een lichte Alzheimer dementie concludeerde de EMEA dat deze patiënten minder profiteerden van een behandeling met memantine dan patiënten met een matige Alzheimer dementie. Behandeling van patiënten met lichte Alzheimer dementie werd daarom niet in de indicatie-uitbreiding opgenomen.

In de **Cochrane review** zijn de resultaten gepooled van drie ongepubliceerde studies (MD-10, 99679 en MD-12) bij 1306 patiënten met lichte tot matige Alzheimer dementie.^{6,12}

Patiënten in de MD-12 studie kregen de studiemedicatie naast een stabiele dosering van een cholinesteraseremmer. In de ITT populatie was een marginaal positief effect van memantine meetbaar voor cognitie na 6 maanden (0,99 punten op de ADAS-cog schaal, 95% CI 0,21-1,78; $p=0,01$). Het verschil in algemene klinische indruk was gering, maar statistisch significant (0,13 punten op de CIBIC-plus schaal, 95% CI 0,01-0,25; $p=0,030$). Er werd geen invloed gevonden op gedrag en ADL-functie, ook de OC analyse voor cognitie gaf geen statistisch significant verschil.

Voor matige tot ernstige Alzheimer dementie zijn in de Cochrane review data gepoold uit drie studies (Reisberg, Tariot en de ongepubliceerde DM-01 studie).^{3,4} De gepoolde analyse geeft aan dat er na zes maanden een positief effect is van memantine voor cognitie (2,97 punten op een 100 punten SIB schaal, 95% CI 1,68 tot 4,26; $p<0,00001$), ADL-functie (1,27 punten op de 54 punten ADCS-ADLsev schaal, 95% CI 0,44 tot 2,09; $p=0,003$) en gedrag (2,76 punten op de 144 punten NPI, 95% CI 0,88 tot 4,63; $p=0,004$). Bij deze gepoolde analyse zijn kanttekeningen te plaatsten, zo kregen de patiënten in de Tariot studie tevens een stabiele dosering donepezil.

Tabel 1. Memantine versus placebo bij lichte tot matige Alzheimer dementie, ITT- LOCF data van drie 24 weken durende studies⁶

Studie, MMSE [#]	Interventie	n	ADAS-cog	CIBIC-plus	ADCS-ADL23	NPI
Peskind, 17,3 (10-22)	Memantine	201	0,80**	4,20**	-2,90	1,40*
	Placebo	202	-1,10	4,50	-3,00	-2,10
99679, 18,7 (11-23)	Memantine	318	1,69	4,18	-2,14	0,85
	Placebo	152	1,03	4,23	-2,79	1,95
MD-12, (niet vermeld)	Memantine	217	-0,10	4,38	-3,00	-0,70
	Placebo	216	-0,80	4,42	-2,90	-0,40

[#]MMSE is gemiddelde aanvangs MMSE score, * p<0,05, ** p<0,01.

De cholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine hebben een statistisch significant, gering effect op cognitieve functie en globaal/klinisch functioneren bij een beperkt aantal patiënten.¹³ Het effect op de ADL-parameter is niet in alle onderzoeken significant. Van een respons of acceptabele werkzaamheid wordt gesproken indien na 6 maanden een relevante verbetering van de cognitieve functie en geen verslechtering van globaal functioneren en ADL optreedt. Bij niet meer dan 3-14% van de patiënten kan een respons worden verwacht. In een indirecte vergelijking van galantamine met rivastigmine op respons en cognitief functioneren komen geen wezenlijke verschillen naar voren.

In een Cochrane review gaf behandeling met galantamine een significant grotere reductie in ADAS-cog score voor alle doseringen (8 studies), met een groter effect na zes maanden dan na drie maanden.¹⁴ De betrouwbaarheidsintervallen waren overlappend. Het behandelingseffect van 24 mg/dag was na zes maanden een reductie van 3,1 punten op de ADAS-cog (95%CI 2,6-3,7; 4 studies, ITT). ADCS-ADL, DAD en NPI werden gerapporteerd in slechts een klein deel van de trials en toonden een statistisch significant behandelingseffect in ten minste enkele van de individuele studies.

Een Cochrane review (7 onderzoeken, 3450 patiënten) over rivastigmine geeft aan dat gebruik van rivastigmine (6 tot 12 mg per dag) geassocieerd is met een statistisch significant effect op verschillende functieschalen.¹⁵ Rivastigmine gaf in deze dosering 2,1 punten verbetering in cognitieve functie op de ADAS-cog vergeleken met placebo (gewogen gemiddelde -2,09; 95% CI -2,65 tot -1,54; ITT analyse) en 2,2 punten verbetering in ADL activiteiten op de Progressive Deterioration Scale (gewogen gemiddelde -2,15; 95% CI -3,16 tot -1,13; ITT analyse) na 26 weken.

Wanneer de uitkomsten van de Cochrane review van de drie gepoolde studies met memantine bij lichte tot matige Alzheimer dementie geplaatst worden naast de uitkomsten van de reviews van galantamine en rivastigmine, dan geven alle drie middelen geringe positieve effecten op de cognitie. De grootte van het effect van memantine op cognitie bevindt zich aan de ondergrens van de effecten van de cholinesteraseremmers¹⁷(gepoolde analyse van memantine ten

opzichte van placebo; 0,99 punten verschil op de ADAS-cog schaal en 0,13 punten op de CIBIC-plus schaal; Cochrane review: rivastigmine ten opzichte van placebo 2,1 punten op de ADAS-cog en galantamine 3,1 punten).

Uitkomsten van een subgroup analyse van memantine bij patiënten met matige Alzheimer dementie (MMSE 10-20) zijn niet beschikbaar, zodat niet kan worden aangegeven wat het behandelingseffect is voor deze specifieke categorie.

Samenvatting werkzaamheid:

De cholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine hebben een statistisch significant, gering effect op cognitieve functie en globaal/klinisch functioneren bij een beperkt aantal patiënten.¹³ Het effect op de ADL-parameter is niet in alle onderzoeken significant. Voor memantine is bij patiënten met lichte tot matige Alzheimer dementie een gering effect op de cognitieve functie aangetoond, maar er zijn geen effecten op het gedrag en de ADL functie aangetoond. Het behandelingseffect van memantine bij deze patiëntengroep is daardoor geringer dan dat van galantamine en rivastigmine.

Conclusie:

Bij patiënten met lichte tot matige Alzheimer dementie is sprake van een klinisch relevant verschil in werkzaamheid tussen memantine en de cholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine, in het nadeel van memantine.

Bijwerkingen

Bij de eerste herbeoordeling van memantine concludeerde de CFH dat op basis van indirecte vergelijking behandeling met memantine minder bijwerkingen lijkt te geven dan een behandeling met cholinesteraseremmers.² In de open extensiestudie van Reisberg komen tijdens de 26 weken durende onderzoeksperiode geen nieuwe bijwerkingen naar voren, de aard en frequentie van de bijwerkingen zijn in overeenstemming met eerder klinisch onderzoek.^{16,3} De EPAR van memantine vermeldt dat 12,7% van de patiënten (226/1784) die in klinisch onderzoek met memantine behandeld werden, ten minste een bijwerking had. In de placebogroep bedroeg dit 13,8% (220/1595).

Het bijwerkingenpatroon van galantamine en rivastigmine lijkt vergelijkbaar.¹³ Misselijkheid en braken komen bij galantamine en rivastigmine het meest frequent voor (>10%). De gastro-intestinale bijwerkingen treden het meest op tijdens dosistitratie en nemen op lange termijn af. Doordat dosistitratie langzaam gaat, treden deze bijwerkingen gedurende langere tijd op en pas na 4 maanden neemt de incidentie af. In oktober 2006 is de SPC (summary of product characteristics) van rivastigmine aangepast, nadat zich drie gevallen van oesofagusruptuur hadden voorgedaan, ten gevolge van ernstig braken.⁸ De SPC maakt nu melding hiervan.

Dosisgerelateerde bijwerkingen waren in klinisch onderzoek van galantamine en rivastigmine een belangrijke reden voor

het staken van de behandeling (tot ca 20-30%). In onderzoek met memantine stakten 10% van de patiënten de behandeling ten gevolge van bijwerkingen. Dit percentage was in beide onderzoeksarmen, memantine en placebo, vergelijkbaar. Hierbij ging het met name om psychiatrische stoornissen en bijwerkingen op het centrale en perifere zenuwstelsel (duizeligheid, agitatie).

Conclusie:

Op grond van indirecte vergelijking geeft behandeling met memantine klinisch relevant minder bijwerkingen dan een behandeling met cholinesteraseremmers.

Toepasbaarheid

Voor memantine geldt dat voorzichtigheid is geboden bij epilepsie. Na een recent myocardinfarct, bij matig-ernstig hartfalen (NYHA klasse III-IV) en ongecontroleerde hypertensie wordt zorgvuldige controle aanbevolen, omdat van deze patiënten slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <9ml/min/1,73m²) wordt vanwege het ontbreken van gegevens het gebruik afgeraden.

Memantine dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met andere NMDA-antagonisten als amantadine, ketamine en dextromethorfan, vanwege het risico van het ontstaan van farmacotoxische psychose. Er is een geval bericht van een mogelijk risico bij combinatie met fenytoïne. Op grond van het werkingsmechanisme moet er rekening mee gehouden worden dat het de werking van levodopa, dopamineagonisten en parasymphaticolytica kan versterken. De werking van dantroleen en baclofen kan worden beïnvloed, waardoor dosisaanpassing nodig kan zijn. De renale uitscheiding kan worden verminderd door cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine. Het kan de uitscheiding van hydrochloorthiazide verminderen.

Galantamine en rivastigmine hebben vergelijkbare contra-indicaties en waarschuwingen en voorzorgen en deels vergelijkbare interacties:

- Niet gebruiken bij ernstige lever- en nierfunctiestoornissen.
- Voorzichtigheid met cholinomimetica is geboden bij (predispositie voor) convulsies, maagdarmulcera, astma of obstructieve longziekten, urinewegobstructies en verder bij sick sinus syndroom, sino-atriaal blok of AV-blok.

Extrapiramidale symptomen kunnen ontstaan of verergeren. Het effect van depolariserende spierrelaxantia en andere cholinomimetica kan worden versterkt. Het effect van anticholinerge middelen kan worden geantagoneerd.

Galantamine heeft als extra interactie dat gelijktijdig gebruik met remmers van CYP2D6 (zoals kinidine, paroxetine, fluoxetine of fluvoxamine) of van CYP3A4 (zoals ketoconazol, ritonavir) de biologische beschikbaarheid verhoogt en kan leiden tot meer cholinerge bijwerkingen, waardoor dosisverlaging kan worden overwogen.

Conclusie:

Memantine heeft andere waarschuwingen, voorzorgen en interacties dan de cholinesteraseremmers. Deze verschillen zijn op populatieniveau niet klinisch relevant.

6. Eindconclusie

De overlap in indicatiegebied tussen memantine enerzijds en de cholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine anderzijds is voldoende om te kunnen spreken van een gelijksoortig indicatiegebied.

Tussen memantine en de cholinesteraseremmers bestaan klinisch relevante verschillen in eigenschappen voor wat betreft de werkzaamheid en de bijwerkingen.

Besluit:

Memantine kan niet geclusterd worden met rivastigmine en galantamine op bijlage 1A. Memantine blijft daardoor staan op bijlage 1B van het verstrekkingenbesluit Farmaceutische Hulp. Voor het overlappende indicatiegebied kan voor memantine geen therapeutische meerwaarde worden vastgesteld.

7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch Rapport memantine (Ebixa®). Commissie Farmaceutische Hulp, CFH rapport 03/05, 27 maart 2004.
2. Herbeoordeling memantine. Commissie Farmaceutische Hulp, CFH rapport 04/28, 04 november 2004.
3. Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al. for the Memantine study group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
4. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24.
5. Sleeper RB. Antipsychotic dose-sparing effect with addition of memantine. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1573-6.
6. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *The Cochrane Database of systematic reviews*. 2006, issue 2.
7. EPAR Ebixa® (memantine). EMEA/H/C/463/II/15; 2005.
8. SPC Exelon® (rivastigmine). EMEA, (rev.14) 2006.
9. 1B tekst Reminyl® (galantamine) CBG, SE/H/210/01; 2003.
10. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease patients receiving donepezil treatment. Manuscript

- geaccepteerd voor publicatie, *Neurol.*
11. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized Controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14(8):704-15.
 12. MD-12 studie, onderzoeksamenvatting op www.forestclinicaltrials.com
 13. Farmacotherapeutisch Rapport galantamine (Reminyl®). Commissie Farmaceutische Hulp, CFH rapport 03/21, 25 september 2003.
 14. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.
 15. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4.
 16. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006; 63(1):49-54.
 17. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.

8. Voetnoot 1

Hieronder staat een korte beschrijving van de meest gebruikte eenvoudig reproduceerbare schalen, die in klinische studies bij Alzheimer dementie worden gebruikt.

- de 'cognitive subscale' van de Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) is een prestatie gerichte meting van de cognitie 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) is 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 Alzheimer dementie, 10-20 met matige Alzheimer dementie, 10-14 matig ernstige Alzheimer dementie en 10 of minder met ernstige Alzheimer dementie. De schaal wordt voor het meten van een behandel-effect als minder gevoelig beschouwd.
- de Clinician's Interview Based Impression of Change- plus (CIBIC-plus) is een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, die het globale domein beoordeelt, rekeninghoudend 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.
- De Global Deterioration Scale (GDS) is een globale bepaling

- door de arts, die alle gegevens van de patiënt kent, op een schaal van 1-7, waarbij 1 normaal is en 7 ernstig dement.
- Progressive Deterioration Scale (PDS) is 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. In de praktijk blijkt behoud van de IADL de belangrijkste parameter voor progressie van de ziekte.
 - Neuro Psychiatric Inventory (NPI, 12 items) is een schaal voor gedrag- en neuropsychologische aspecten, waaronder hallucinaties, agitatie, agressie, dysforie/depressie, angst, euforie, geïrriteerdheid, veranderingen in eetlust, apathie en veranderingen in nachtelijk gedrag. De scores zijn gebaseerd op interviews met de verzorgers en gaan in op het gedrag in de afgelopen vier weken. De score voor elk domein is het product van de ernst (1-3) vermenigvuldigd met de frequentie (1-4). De totaalscore voor de NPI is de som van de scores voor de individuele domeinen en bedraagt maximaal 144. Hogere scores weerspiegelen ernstigere symptomen.

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