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

Uw brief van	Uw kenmerk	Datum
7 april 2008	Farmatec/FZ-2843116	1 juli 2008
Ons kenmerk	**Behandeld door**	**Doorkiesnummer**
PAK/28060536	W.G.M. Toenders	(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 08/15: melatonine mga (Circadin®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 april 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CZV) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot melatonine met gereguleerde afgifte (Circadin®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/15 dat als bijlage is toegevoegd.

Melatonine 2 mg tabletten met gereguleerde afgifte (Circadin®) zijn bestemd als monotherapie bij patiënten van 55 jaar en ouder voor kortdurende behandeling van primaire insomnia die wordt gekenmerkt door een slechte slaapkwaliteit.

Volgens CFH-rapport 08/15 zijn er geen geneesmiddelen waarmee melatonine met gereguleerde afgifte onderling vervangbaar is, zodat plaatsing op bijlage 1A niet mogelijk is. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B is de therapeutische waarde bepaald. Naar het oordeel van de CFH heeft melatonine met gereguleerde afgifte bij de kortdurende behandeling van de gehele populatie patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia een therapeutische minderwaarde.

Vanwege de therapeutische minderwaarde is afgezien van het beoordelen van het farmaco-economisch onderzoek en het ramen van de kostenconsequenties bij opname in het GVS.

Concluderend adviseren wij u om melatonine met gereguleerde afgifte (Circadin®) niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/15

melatonine (Circadin®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 juni 2008

Uitgave	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
Volgnummer	28020294
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. melatonine (Circadin®)
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
2 2.a.5. Standaarddosis
2 2.a.6. Literatuur

.

2 2.b.1. Therapeutische waardebepaling
3 2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
3 3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 april 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Circadin®

1. Inleiding

In de brief van 7 april 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Circadin®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. melatonine (Circadin®)

Samenstelling Tablet met verlengde afgifte 2 mg.

Geregistreerde indicatie Monotherapie bij patiënten van 55 jaar en ouder voor kortdurende behandeling van primaire insomnia die wordt gekenmerkt door een slechte slaapkwaliteit.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Bijlage 1B

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. Voor vergelijking komen de benzodiazepinereceptor-agonisten (waaronder zolpidem en zopiclon) in aanmerking. De benzodiazepinereceptor-agonisten zijn opgenomen op bijlage 1A, namelijk in de groep 'Benzodiazepinen en verwante verbindingen' (3N05***OV).

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied De benzodiazepinereceptor-agonisten zijn geregistreerd voor de kortdurende behandeling van ernstige slaapstoornissen.
Conclusie: het indicatiegebied van melatonine is gelijksoortig aan dat van de benzodiazepinereceptor-agonisten.

Gelijke toedieningsweg Melatonine is net als de benzodiazepinereceptor-agonisten in een orale toedieningsweg beschikbaar.
Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningweg ten opzichte van die van de benzodiazepinereceptor-agonisten.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie Melatonine is alleen geregistreerd voor patiënten van 55 jaar en ouder. De benzodiazepinereceptor-agonisten zijn breder geregistreerd, nl bij personen ouder dan 18 jaar. Omdat het hier overlappende leeftijdscategorieën betreft, staat dit het bestaan van of de vorming van een cluster voor volwassenen niet in de weg.
Conclusie: Melatonine is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de benzodiazepinereceptor-agonisten.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van melatonine, dat als bijlage is toegevoegd.
In een indirecte vergelijking bij een vergelijkbare patiëntengroep van 55 jaar en ouder met een vergelijkbare studieopzet, waarin patiënten die reageerden op placebo waren vooraf uitgeselecteerd, was melatonine met verlengde afgifte minder werkzaam dan zolpidem. Op grond van de veronderstelde farmacologische werking en uitgevoerde subgroepanalyses is het aannemelijk dat de werkzaamheid van melatonine groter is bij patiënten met een verlaagde endogene melatonineconcentratie, zoals bij ouderen, dan bij patiënten met een normale concentratie, zoals een populatie van jongere volwassenen. De toepasbaarheid van melatonine met verlengde afgifte is beperkt tot patiënten van 55 jaar en ouder en is daarmee relevant beperkter dan die van de benzodiazepinereceptor-agonisten. Wanneer wordt uitgegaan van het in de SPC-teksten opgenomen bijwerkingenprofiel zijn er klinisch relevante verschillen tussen melatonine en de benzodiazepinereceptor-agonisten. Deze verschillen kwamen in de indirecte vergelijking met zolpidem echter niet overtuigend naar voren.
Concluderend zijn de aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen van melatonine en de benzodiazepinereceptor-agonisten in werkzaamheid, bijwerkingenprofiel en de toepasbaarheid samen voldoende voor een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee melatonine (Circadin ®) onderling vervangbaar is en het middel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage IB dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

2.a.5. Standaarddosis

Niet van toepassing

2.a.6. Literatuur

Deze is reeds opgenomen in het Farmacotherapeutisch rapport.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebepaling

Melatonine met verlengde afgifte is in onderzoek niet direct vergeleken met enige vorm van niet-medicamenteuze of medicamenteuze behandeling. Melatonine met verlengde afgifte heeft in kortdurend onderzoek van drie weken bij

personen van 55 jaar en ouder met primaire insomnia ten opzichte van placebo slechts een gering effect bij een betrekkelijk klein deel van deze patiënten. In een indirecte vergelijking van onderzoeken met een vergelijkbare studie-opzet van melatonine met verlengde afgifte en zolpidem was melatonine met verlengde afgifte (2 mg) substantieel minder werkzaam dan voor de leeftijdsgroep relatief hoog gedoseerd zolpidem (10 mg).
De meest voorkomende bijwerkingen van melatonine zijn hoofdpijn, faryngitis, rugpijn en asthenie. In tegenstelling tot de benzodiazepinereceptor-agonisten zijn er voor melatonine met verlengde afgifte geen aanwijzingen voor het optreden van een nawerking de volgende dag, of voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen of rebound slapeloosheid. Dit vermeende voordeel is echter niet in direct vergelijkend onderzoek aangetoond of via een indirecte vergelijking voldoende aannemelijk gemaakt. In een indirecte vergelijking van een studie met een vergelijkbare studie-opzet zijn er geen aanwijzingen voor een substantieel verschil in nawerking de volgende dag tussen melatonine en zolpidem.
In een studie was de kwaliteit van leven in de melatoninegroep significant verbeterd in vergelijking met placebo. De ervaring met melatonine met verlengde afgifte is beperkt en veel geringer dan met de benzodiazepinereceptor-agonisten. De toepasbaarheid van melatonine met verlengde afgifte is beperkt tot patiënten van 55 jaar en ouder en is daarmee beperkter dan die van de benzodiazepinereceptor-agonisten. De gebruiksduur van beide is beperkt tot kortdurend gebruik. Melatonine heeft als nadeel dat het 1 tot 2 uur voor het slapen gaan en na het eten van wat voedsel moet worden ingenomen, terwijl de benzodiazepinereceptor-agonisten vlak voor het slapen gaan kunnen worden ingenomen. Ook is inname van voedsel bij de benzodiazepinereceptor-agonisten geen vereiste. Melatonine met verlengde afgifte is vele malen duurder dan benzodiazepinereceptor-agonisten.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Bij de kortdurende behandeling van de gehele populatie patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia heeft melatonine met verlengde afgifte een therapeutische minderwaarde.

3. Conclusie

Melatonine met verlengde afgifte is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.
Circadin® heeft bij kortdurende behandeling van primaire slapeloosheid bij de gehele populatie patiënten van 55 jaar en ouder een therapeutische minderwaarde.

De voorzitter van de Commissie Farmaceutische Hulp	De secretaris van de Commissie Farmaceutische Hulp
Prof.dr. J.H.M. Schellens	W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport melatonine (Circadin®) bij de indicatie primaire insomnia bij patiënten van 55 jaar een ouder

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel melatonine met verlengde afgifte (Circadin®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met benzodiazepinereceptor-agonisten, zoals zolpidem. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Melatonine met verlengde afgifte is in onderzoek niet direct vergeleken met enige vorm van niet-medicamenteuze of medicamenteuze behandeling. Melatonine met verlengde afgifte heeft in kortdurend onderzoek van drie weken bij personen van 55 jaar en ouder met primaire insomnia ten opzichte van placebo slechts een gering effect bij een betrekkelijk klein deel van deze patiënten. In een indirecte vergelijking van onderzoeken met een vergelijkbare studie-opzet van melatonine met verlengde afgifte en zolpidem was melatonine met verlengde afgifte (2 mg) substantieel minder werkzaam dan zolpidem (10 mg).
De meest voorkomende bijwerkingen van melatonine zijn hoofdpijn, faryngitis, rugpijn en asthenie. In tegenstelling tot de benzodiazepinereceptor-agonisten zijn er voor melatonine met verlengde afgifte geen aanwijzingen voor het optreden van een nawerking de volgende dag, of voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen of rebound slapeloosheid. Dit vermeende voordeel is echter niet in direct vergelijkend onderzoek aangetoond of via een indirecte vergelijking voldoende aannemelijk gemaakt. In een indirecte vergelijking van een studie met een vergelijkbare studie-opzet zijn er geen aanwijzingen voor een substantieel verschil in nawerking de volgende dag tussen melatonine en voor de leeftijdsgroep relatief hoog gedoseerd zolpidem. In een studie was de kwaliteit van leven in de melatoninegroep significant verbeterd in vergelijking met placebo. De ervaring met melatonine met verlengde afgifte is beperkt en veel geringer dan met de benzodiazepine-agonisten. De toepasbaarheid van melatonine met verlengde afgifte is beperkt tot patiënten van 55 jaar en ouder en is daarmee beperkter dan die van de benzodiazepinereceptor-agonisten. De gebruiksduur van beide is beperkt tot kortdurend gebruik. Melatonine heeft als nadeel dat het 1 tot 2 uur voor het slapen gaan en na het eten van wat voedsel moet worden ingenomen, terwijl de benzodiazepinereceptor-agonisten vlak voor het slapen gaan kunnen worden ingenomen. Ook is inname van voedsel bij de benzodiazepinereceptor-agonisten geen vereiste. Melatonine met verlengde afgifte is vele malen duurder dan benzodiazepinereceptor-agonisten.

Eindconclusie therapeutische waarde
Bij de kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia heeft melatonine met verlengde afgifte een therapeutische minderwaarde.

2. Inleiding

Melatonine met verlengde afgifte

Geneesmiddel	Circadin®
Samenstelling	Melatonine. Tablet met verlengde afgifte 2 mg.
Geregistreerde indicatie	Monotherapie bij patiënten van 55 jaar en ouder voor kortdurende behandeling van primaire insomnia die wordt gekenmerkt door een slechte slaapkwaliteit.
Dosering	2 mg per dag, innemen 1 tot 2 uur voor het slapen gaan en na het eten van wat voedsel. Deze dosis moet gedurende drie weken worden gehandhaafd.
Werkingsmechanisme	Melatonine, is een van nature voorkomend hormoon, dat normaal wordt geproduceerd in de hersenen door de pijnappelklier.

	Melatonine wordt verondersteld een rol te spelen bij de regulering van de slaap-waakcyclus van het lichaam doordat het werkt als agonist op de melatoninereceptor. Normaal stijgt laat in de avond de melatoninespiegel in het bloed, hetgeen leidt tot slaperigheid en verlaging van de lichaamstemperatuur. Ouderen produceren soms minder melatonine.
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

Melatonine met verlengde afgifte is geregistreerd als kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia. Het is daarbij niet geregistreerd voor insomnia veroorzaakt door circadiane ritmestoornissen, waarbij melatonine wordt verondersteld een grote rol te hebben, zoals jet lag, 'shift work' slaapstoornis en non- 24 uur slaap-waaksyndroom. Primaire insomnia is slapeloosheid die niet aan een oorzaak kan worden toegeschreven en heeft volgens de DSM IV de volgende kenmerken: problemen met in- en doorslapen of een niet-herstellende slaap gedurende tenminste 1 maand. Een ander DSM-IV kenmerk is dat door de slaapstoornis het functioneren overdag gestoord is. De normale slaap kent vier à vijf cycli van anderhalf uur, waarbij in elke cyclus vijf verschillende slaapstadia worden doorlopen. Hierbij onderscheidt men per cyclus naast de REM ('rapid eye movement')-fase vier non-REM-stadia. Een normale slaapduur kan variëren van vijf tot tien uur; de kortslapers hebben evenveel diepe slaap als de langslapers. Het is normaal twee à drie slaaponderbrekingen per nacht te hebben, die men zich meestal niet herinnert. Bij het ouder worden wordt de slaap geleidelijk minder diep en minder stabiel en treden meer onderbrekingen op. Hoewel de duur van de nachtelijke slaap meestal iets korter wordt (ca. 1 uur), waardoor ouderen 's ochtends vroeger wakker worden, blijft de totale hoeveelheid per etmaal ongeveer gelijk. Volgens een NIPO-enquête (1977) heeft eenderde van de volwassenen problemen met de slaap. De EMEA schat de prevalentie van insomnia (inclusief de secundaire) op 10%[1]. De ernst van de indicatie kan worden afgeleid uit de wegingsfactor voor de ziektelast in DALY's; voor primaire insomnia is deze 0,1[2].

Als *behandeling* is vooral bij ouderen voorlichting over normale slaap en slaaphygiëne aangewezen, indien nodig aangevuld met technieken zoals progressieve relaxatie of autogene training, gedachtenstopoefeningen of andere technieken om negatieve gedachten 'buiten het bed' te houden. In een slaapcursus wordt voorlichting over normale slaap en slaaphygiëne veelal gecombineerd met ontspanningsoefeningen en gedragstherapie. Slaapcursussen zijn ook bij langdurige slaapstoornissen effectief gebleken. Allerlei vormen van gedragstherapie (inclusief cognitieve gedragstherapie en relaxatie) zijn ook bij ouderen werkzaam gebleken[3].
Medicamenteuze behandeling van primaire insomnia komt in aanmerking als een niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende effect heeft. In het algemeen gaat de voorkeur uit naar een vrij kortwerkende benzodiazepine(agonist) in een lage dosering, maar weer geen ultrakortwerkend middel. Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens om een duidelijke voorkeur te formuleren. De NHG-standaard[4] noemt temazepam en zolpidem, beide in een dosering van 10 mg als voorkeurmiddelen. Van beide middelen, in lage dosering en vóór middernacht ingenomen, is in onderzoek aangetoond dat een nawerking de volgende dag, een verstoring van de motorische vaardigheid, de alertheid en het concentratievermogen bij incidenteel gebruik nagenoeg afwezig is. De CFH[5] meent dat er te weinig onderzoeksgegevens zijn om de voorkeur tot deze twee in te perken, en kiest voor een ruimere keuzemogelijkheid van kortwerkende slaapmiddelen zoals temazepam, zolpidem, lormetazepam of zopiclon in een lage dosering als middelen van voorkeur. Met deze stoffen bestaat grote ervaring. Vanwege de problemen die bij meer dan kortdurend en incidenteel gebruik kunnen optreden in de vorm van afhankelijkheid, centrale bijwerkingen en tolerantie is echter terughoudendheid met deze en andere slaapmiddelen geboden[6].
De geformuleerde overwegingen voor de voorkeurmiddelen en voor de terughoudendheid gaat ook op voor de subpopulatie van patiënten >55 jaar. Uit een meta-analyse van onderzoeken bij

ouderen (60 jaar) blijkt dat in het algemeen de geringe voordelen van gebruik van een slaapmiddel niet opwegen tegen de grotere nadelen die het gebruik met zich meebrengt, zoals 50% meer kans op een heupfractuur en met name bij langwerkende benzodiazepine(-agoniste)n meer urine-incontinentie [7]. De kans op bijwerkingen met benzodiazepinereceptor(agonisten) lijkt tweemaal zo groot te zijn als de kans op slaapverbetering

Psychiatrische en somatische oorzaken van slapeloosheid vereisen een eigen specifieke behandeling. Bij dementiepatiënten met slaap-waakproblemen (dag-nacht omkering) zijn van behandeling met fel licht overdag (2 uur voor een lichtbak met 10.000 lux) goede resultaten geboekt.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De standaardbehandeling van primaire insomnia bij ouderen > 55 jaar is voorlichting over normale slaap, slaaphygiëne en een slaapcursus. In tweede instantie komt een kortdurende behandeling met een kortwerkende benzodiazepine(agonist)in lage dosering gedurende enkele nachten; maximaal vier weken in aanmerking, zoals temazepam, zolpidem, lormetazepam of zopiclon.

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 Medline en Cochrane op 20 maart 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: melatonin AND insomnia. Dit leverde een aantal treffers op die niet in het dossier van de fabrikant zijn opgenomen[8] [9] [10] [11] [12]. Het betreffen allemaal onderzoeken met kortwerkend melatonine.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Criteria

Bij de beoordeling van een slaapmiddel kan moeilijk onderscheid worden gemaakt tussen werkzaamheid en effectiviteit. De werkzaamheid wordt beoordeeld op de invloed op de inslaaptijd (=slaaplatentie), de totale geslapen tijd en het aantal malen ontwaken gedurende de nacht[13]. In polysomnografisch onderzoek worden deze parameters objectief gemeten. Voor de effectiviteit kan ook de invloed op het functioneren overdag worden meegenomen. In klinisch onderzoek is de Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) met 10 individuele VAS-schalen (van elk 100 mm) een veel gebruikte gestandaardiseerde uitkomstmaat[14]. Deze vragenlijst is onderverdeeld in 4 domeinen: vraag 1-3 gaat over de slaaplatentie = Getting tot sleep (GTS); vraag 4 en 5 over de slaapkwaliteit = Quality of Sleep (QOS); vraag 7 en 8 over doorslaapproblemen=Awakening from sleep (AFS); en vraag 8-10 over alertheid/functioneren overdag =Behaviour following Wakening (BFW). Een hogere score op de VAS komt overeen met meer problemen op dit gebied.

Op grond van de rol die melatonine speelt bij de regeling van het slaapritme en het dag-en-nachtritme , en de leeftijdsgerelateerde afname van de endogene melatonineproductie, bestaat de verwachting dat melatonine de slaapkwaliteit effectief zal verbeteren bij patiënten boven de 55 jaar met primaire insomnia.

Melatonine met verlengde afgifte is in onderzoek niet direct vergeleken met enige vorm van niet-medicamenteuze of medicamenteuze behandeling. De registratie voor primaire insomnia[15] is gebaseerd op de beoordeling van een aantal gerandomiseerde dubbelblinde studies waarin alleen is vergeleken met placebo; zie tabel 1.

Tabel 1. Overzicht van de gerandomiseerde dubbelblinde studies van melatonine met verlengde afgifte (EPAR is bron voor niet-gepubliceerde studies).

Studie, duur	Genees-middel (mg/dag)	N	Primaire uitkomstparameter	p-waarde
			DWASO	
Neurim I, slaaplaboratorium, primaire insomnia; =55 jaar	Melatonine placebo	20 20	n.s.	
			Slaapkwaliteit (LSEQ QOS) (mm)	
Neurim IV, insomnia (DSM IV), =55 jaar; 3 weken; ingewikkelde studieopzet met verschillende fasen; n=393	Melatonine 0,2 Melatonine 0,5 Melatonine 2 Melatonine 5 placebo		n.a n.a. n.s.	
Neurim V, insomnia (DSM IV), 20-80 jaar; 7 weken	Melatonine 1 Melatonine 2 Melatonine 5 placebo	62 65 67 69	n.s. n.s. n.s.	
Neurim VII, Lemoine, 2007[16], France + Israel; insomnia (DSM IV), =55 -80jaar; 3 weken	Melatonine 2 placebo	82 88	-22,5 -16,5	p=0,047
			Responders QOS + BFW (%)	
Neurim VIII, insomnia (DSM IV), =55 jaar	Melatonine 2 placebo		Geen conclusies; studie is afgebroken	
Neurim IX, Wade, 2007[17], Schotland, insomnia (DSM IV), =55 jaar	Melatonine 2 placebo	169 165	26 15	p=0,014

n.s. = niet significant n.a. = niet geanalyseerd
responders: patiënten met een verbetering van 10 mm of meer ten opzichte van de uitgangssituatie in VAS score zowel op de slaapkwaliteit =QOS (=gemiddelde van vraag 4 en 5 van de LSEQ) en op die van de alertheid de volgende ochtend =BFW (=gemiddelde van vraag 8, 9 en 10 van de LSEQ).

Neurim I is een polysomnografisch (PSG) slaaplaboratoriumonderzoek met een run-in fase van 2 weken (enkelblind met placebogroep), gevolgd door een behandelperiode van 3 weken (dubbelblind, placebo-gecontroleerd) en een 3 weken durende ontwenningsperiode. Gemeten op de primaire uitkomstparameter, de Total Duration of Awakenings after Sleep Onset (DWASO) was er geen statistisch significant verschil met placebo. Wel werd de slaaplatentie (SL) verkort met 9 minuten, in vergelijking met placebo. Er waren geen veranderingen in de slaaparchitectuur en er was geen effect op de duur van de REM-slaap en geen modificaties in de diurnale werking[18].
Neurim IV en V zijn dosisrespons studies waarin ten opzichte van placebo geen statistisch significant effect op de primaire uitkomstparameter werd vastgesteld. Deze uitkomstparameter was gedefinieerd als het verschil in de kwaliteit van slaap zoals gemeten met de uitkomsten van vraag 4 en 5 (=QOS-score) van de Leeds-vragenlijst (LSEQ) ten opzichte van de uitgangswaarde. Evenmin is in deze studies naar het oordeel van de EMEA een dosiseffect vastgesteld.
Neurim VII , VIII en IX zijn alle poliklinische onderzoeken met veel exclusies (aanwezigheid van veel voorkomende comorbiditeit zoals depressie, angst, psychose en dementie zijn uitgesloten, maar ook overmatig gebruik van alcohol, koffie, thee, positieve HIV of virale hepatitis, anamnese van een ernstige hartaandoening). Ook patiënten met slaapstoornissen die verband hielden met ploegendienst of jetlag waren geëxcludeerd. En verder waren patiënten die tijdens de run-in fase een respons vertoonden op placebo of benzodiazepinereceptor(agonisten) hadden gebruikt uitgesloten van insluiting in de dubbelblinde fase. Voor inclusie in de dubbelblinde fase moesten de patiënten na de run-in fase nog aanhoudende slaapklachten hebben die overeenkwamen met een LSEQ-QOS = 40 mm. In **Neurim VII** (Lemoine, 2007) was er na de twee weken durende run-in aanloopperiode met placebo, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, behandelingsperiode van 3 weken en vervolgens een twee weken durende ontwenningsperiode met placebo. Net als bij Neurim IV en V was ook in deze studie de primaire uitkomstparameter het

verschil in de kwaliteit van slaap, gemeten op (QOS)score van de Leeds-vragenlijst (LSEQ). In deze studie was er ten opzichte van placebo wel een statistisch significant effect in het voordeel van melatonine. Ten opzichte van de placebo-arm was de grootte van dit effect zo marginaal (een absoluut verschil van -6 (95% BI -11,9, -01), dat de EMEA dit in de eerste beoordeling zelfs onvoldoende vond voor registratie van het preparaat. Het percentage patiënten dat een klinisch significante verbetering in zowel de slaapkwaliteit als de alertheid / functioneren de volgende dag liet zien was in de melatonine-groep 47% in vergelijking met 27% in de placebogroep. Op de van de Leeds-vragenlijst afgeleide slaaplatentie (GTS) en het gemak om wakker te worden (AFS) was er geen significant verschil ten opzichte van placebo, evenmin op de uit het dagboek afgeleide kwaliteit van functioneren overdag (QOD). Wel namen de slaapkwaliteit en de alertheid / het functioneren de volgende dag significant toe vergeleken met placebo.
In **Neurim IX** (Wade, 2007) was de primaire uitkomstparameter het percentage patiënten met een klinisch significante verbetering in zowel de slaapkwaliteit als alertheid/functioneren de volgende dag, gemeten als het percentage responders op LSEQ-QOS en LSEQ-BFW. In de melatoninegroep was het percentage responders 26% in vergelijking met 15% in de placebogroep. In een nadere analyse blijkt dat bij een onderverdeling naar ernst van de insomnia de reactie op melatonine vergelijkbaar blijft, maar dat bij zeer ernstige insomnia de respons op placebo afneemt. In de melatoninegroep werd de door de patiënt zelf gerapporteerde slaaplatentieperiode ingekort met 24,3 minuten vs. 12,9 minuten bij gebruik van een placebo. Daarnaast nam de door de patiënt zelf gerapporteerde slaapkwaliteit, het aantal keren wakker worden en de alertheid in de ochtend significant toe vergeleken met placebo.

In eerste instantie heeft de EMEA de registratie afgewezen. Pas na indiening van de Neurim VIII, VIIIa en IX-studies, is de EMEA op grond van de uitkomsten van de Neurim VII en IX studies tot een positief oordeel gekomen. Geen van deze studies zijn gepubliceerd, behalve de Neurim VII en IX.

Discussie:
De studies met een positieve uitkomst van melatonine met verlengde afgifte (Neurim VII en IX) hebben een grote hoeveelheid exclusies, waardoor de resultaten slechts opgaan voor een beperkt deel van de geregistreerde indicatie. Het CHMP oordeelt dat melatonine slechts een gering effect heeft bij een betrekkelijk klein deel van de patiënten.
Indirecte vergelijking
Een indirecte vergelijking is alleen mogelijk met de resultaten van zolpidem 10 mg uit de placebogecontroleerde **Neurim VIIIa** studie (**Nir T. A, 2005**[19]), omdat deze een vergelijkbare opzet had als de Neurim VII- en IX-studie wat betreft exclusiecriteria en het uitsluiten van patiënten met een uitgesproken placeborespons in een 2 wekendurende run-in fase. In de Neurim VIIIa-studie is zolpidem in een voor de leeftijdsgroep relatief hoge dosering van 10 mg toegepast. Een probleem is dat de primaire uitkomstparameters echter voor elk van deze drie Neurimstudies verschillend zijn gedefinieerd. De primaire uitkomstparameter van de Neurim VIIIa studie is de in het slaapdagboek weergegeven kwaliteit van de nacht (QON). De Leeds vragenlijst (LSEQ) was secundaire uitkomstparameter. Om toch een vergelijking mogelijk te maken zijn in tabel 2 voor elke primaire uitkomstparameter uit elk van de drie studies, de resultaten vergeleken met de resultaten van deze parameter in de andere twee studies. Hieruit blijkt dat, gemeten op de primaire parameter van de Neurim VII studie, het effect van zolpidem ten opzichte van de placebo-arm in de Neurim VIIIa studie, nl de kwaliteit van de slaap, substantieel groter is, nl een absoluut verschil van -13 mm vergeleken met -6 mm voor melatonine met verlengde afgifte.
Hetzelfde geldt voor de primaire parameter uit de Neurim IX-studie, nl de gecombineerde respons op slaapkwaliteit en het effect op het functioneren/de alertheid de volgende dag (QOS + BFW). Het absolute verschil ten opzichte van de placebo-arm op dit eindpunt is 29,5% voor zolpidem 10 mg vergeleken met 11 % voor melatonine met verlengde afgifte in Neurim IX.
Ook het effect op de slaaplatentie lijkt van zolpidem groter dan voor melatonine (in Neurim IX), nl ten opzichte van placebo een absoluut verschil van resp -17,3 min en -8,8 min. Alleen uit een subgroepanalyse van Neurim IX blijkt voor de subpopulatie met een lage endogene melatonineconcentratie (gemeten aan een lage concentratie metaboliet 6-sulfatoxymelatonine in de urine) het effect op de slaaplatentie vergelijkbaar met dat van zolpidem, nl 18,5 min.

Tabel 2. Overzicht van de gerandomiseerde dubbelblinde pivotal studies van melatonine met verlengde afgifte en de Neurim VIIIa studie van zolpidem, gebruikt voor een indirecte vergelijking

Studie, duur	**Genees-middel (mg/dag)**	**N**	**Primaire uitkomst-parameter**	**Selectie uit secundaire uitkomstparameters.**

			Slaapkwaliteit (LSEQ- QOS) (mm)	**QON**	**Responders QOS + BFW (%)**
Neurim VII, insomnia (DSM IV), =55 -80jaar; 3 weken	Melatonine 2 placebo	82 88	-22,5 p=0,047 -16,5	0,9 ± 0,8 p=0,003 0,5 ± 1	47 p<0,01 27
			QON	**Slaapkwaliteit (LSEQ- QOS)**	**Responders QOS + BFW (%)**
Neurim VIIIa insomnia (DSM IV), =55 jaar; 3 weken	Zolpidem 10 placebo	57 57	1 ± 0,8 p=0,003 0,5 ± 1	-25,9 p=0,0017 -12,9	55,4 p=0,002 25,9
			Responders QOS + BFW (%)	**Slaapkwaliteit (LSEQ- QOS) (mm)**	**QON**
Neurim IX, insomnia (DSM IV), =55 jaar; 3 weken	Melatonine 2 placebo	169 165	26 p=0,014 15	-8,6 p=0,014 -4,2	0,4 p=0,054 0,3

n.s. = niet significant n.a. = niet geanalyseerd
responders: patiënten met een verbetering van 10 mm of meer ten opzichte van de uitgangssituatie in VAS score zowel op de slaapkwaliteit =QOS (=gemiddelde van vraag 4 en 5 van de LSEQ) en op die van de alertheid de volgende ochtend =BFW (=gemiddelde van vraag 8, 9 en 10 van de LSEQ).

Concluderend was melatonine in deze indirecte vergelijking op een aantal primaire uitkomstparameters (de slaapkwaliteit; het gecombineerde responspercentage op slaapkwaliteit en het effect op het functioneren de volgende dag) en op de vermindering van de slaaplatentie substantieel minder werkzaam dan zolpidem 10 mg.

In de literatuur staat de werkzaamheid van melatonine ter discussie[20, 21]. Aspecten die in de discussie een rol lijken te spelen zijn de dosering[22] en het moment van toedienen[23]. Uit een metanalyse over toepassing van kortwerkend melatonine bij primaire insomnia[24] komt geen overtuigend bewijs voor werkzaamheid van melatonine naar voren. Uit een secundaire analyse van een subpopulatie zijn er wel aanwijzingen voor een effect van melatonine bij het 'delayed sleep phase syndrome'. Volgens de aanhangers van een aangetoonde werkzaamheid geeft toediening geen farmacologische inductie van slaap, maar wordt afhankelijk van het moment van toediening de circadiane fase naar voren of naar achter geschoven. Toediening bij of na het donker worden zorgt in het algemeen voor een naar voren schuiven van de fase, richting slaapfase. Bij toediening tijdens het wakker worden, wordt verandering van fase vertraagd en wordt de nachtelijke fase verlengd.
Het CHMP oordeelt dat melatonine met verlengde afgifte slechts een gering effect heeft bij een betrekkelijk klein deel van de patiënten.

Conclusie:
Melatonine met verlengde afgifte is in onderzoek niet direct vergeleken met enige vorm van niet-medicamenteuze of medicamenteuze behandeling. Melatonine met verlengde afgifte heeft in kortdurend onderzoek van drie weken bij personen van 55 jaar en ouder met primaire insomnia ten opzichte van placebo slechts een gering effect bij een betrekkelijk klein deel van deze patiënten. In een indirecte vergelijking van onderzoeken met een vergelijkbare studie-opzet van melatonine met verlengde afgifte en zolpidem was melatonine met verlengde afgifte (2 mg) substantieel minder werkzaam dan voor de leeftijdsgroep relatief hoog gedoseerd zolpidem (10 mg).

4.b. Bijwerkingen

In klinisch onderzoek bij in totaal 1361 patiënten, die melatonine met verlengde afgifte gebruikten en 1247 patiënten die placebo gebruikten, werd door 37,0% van de patiënten die melatonine gebruikten een bijwerking gemeld, en door 31,8% in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, faryngitis, rugpijn en asthenie. Deze bijwerkingen kwamen zowel bij melatonine als bij placebo vaak voor. In de onderzoeken met melatonine zijn geen aanwijzingen voor een nawerking de volgende dag of voor onttrekking- of reboundverschijnselen na staken van de behandeling naar voren gekomen. In de **Neurim VII-studie** (Lemoine, 2007) keerden in de 2 weken durende ontwenningsperiode de slaapvariabelen geleidelijk aan weer terug naar de uitgangssituatie, zonder terugval, zonder toename van de bijwerkingen en zonder toename van de ontwenningsverschijnselen.

Discussie:
Indirecte vergelijking met benzodiazepinereceptor-agonisten:
Uit onderzoek (vooral bij gezonde vrijwilligers) blijkt, dat benzodiazepinereceptor-agonisten vaak de alertheid en motorische vaardigheid ongunstig beïnvloeden gedurende de dag volgend op de nacht waarvoor het middel werd genomen; ook de rijvaardigheid kan daardoor nadelig worden beïnvloed. Ouderen zijn hier vaak extra gevoelig voor. Door gebruik van kortwerkende middelen en niet hoog te doseren, kan dit echter worden vermeden. Andere bijwerkingen van benzodiazepinereceptor-agonisten met name bij langdurig gebruik zijn tolerantie, afhankelijkheid, abstinentie- en reboundverschijnselen. De gebruiksduur van benzodiazepinereceptor-agonisten is daarom beperkt tot max. 2 weken. Verder moet bij stoppen na langdurig gebruik worden afgebouwd om onthoudingsverschijnselen te voorkomen. In de praktijk worden kortwerkende benzodiazepinereceptor-agonisten eerst omgezet naar een langwerkende benzodiazepineagonist, meestal diazepam.
De net beschreven negatieve effecten van benzodiazepinereceptor-agonisten zijn met zolpidem in de Neurim VIIIa studie echter niet naar voren gekomen. Voor alertheid de volgende dag werd er in de arm met zolpidem wel een grotere verbetering gemeten op de LSEQ-BFW dan in de placebo-arm, maar was dit verschil niet significant ten opzichte van placebo; zie tabel 3. De vermoedelijke verklaring voor het uitblijven van een negatief effect op de alertheid de volgende dag is dat zolpidem tot de kortwerkende middelen behoort en dat het in de studie niet langer dan 3 weken is gebruikt.
Uit tabel 3, een indirecte vergelijking van de Neurim studies met een vergelijkbare studie-opzet, komen er geen aanwijzingen voor een substantieel verschil in nawerking de volgende dag tussen melatonine en zolpidem naar voren. Gemeten op de primaire parameter uit de Neurim IX-studie, nl de gecombineerde respons op slaapkwaliteit en het effect op het functioneren/de alertheid de volgende dag (QOS + BFW) was het effect van melatonine met verlengde afgifte (2 mg) op het functioneren de volgende dag zelfs substantieel geringer dan het voor de leeftijdsgroep relatief hoog gedoseerde zolpidem (10 mg).
Door 18,4 % van de patiënten die in Neurim VIIIa zolpidem gebruikten is een bijwerking gemeld, en bij 14,7% in de placebogroep, met als meest gemelde bijwerkingen bij zolpidem braken, diarree en hyperlipidemie.

Tabel 3: Overzicht van de gerandomiseerde dubbelblinde pivotal studies van melatonine met verlengde afgifte en de Neurim VIIIa studie van zolpidem op functioneren/alertheid de volgende dag (LSEQ-BFW)

Studie, duur	**Genees-middel (mg/dag)**	**N**	**Alertheid de volgende dag, gemeten op LSEQ-BFW (mm)**
Neurim VII, insomnia (DSM IV), =55 -80jaar; 3 weken	Melatonine 2 placebo	82 88	-16,7 p=0,002 -6,8
Neurim VIIIa insomnia (DSM IV), =55 jaar; 3 weken	Zolpidem 10 placebo	57 57	-16,3 p=0,2 -11,4
Neurim IX, insomnia (DSM IV), =55 jaar; 3 weken	Melatonine 2 placebo	169 165	-7,0 p=0,038 -4,1

n.s. = niet significant n.a. = niet geanalyseerd

Conclusie:
De meest voorkomende bijwerkingen van melatonine zijn hoofdpijn, faryngitis, rugpijn en asthenie. In tegenstelling tot de benzodiazepinereceptor-agonisten zijn er voor melatonine met verlengde afgifte geen aanwijzingen voor het optreden van een nawerking de volgende dag, of voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen of rebound slapeloosheid. Dit vermeende voordeel is echter niet in direct vergelijkend onderzoek aangetoond of via een indirecte vergelijking voldoende aannemelijk gemaakt. In een indirecte vergelijking van studies met een vergelijkbare studie-opzet zijn er geen aanwijzingen voor een substantieel verschil in nawerking de volgende dag tussen melatonine en voor de leeftijdsgroep relatief hoog gedoseerd zolpidem.

4.c. Kwaliteit van leven

In **Neurim IX** (Wade, 2007) is als secundaire parameter de kwaliteit van leven gemeten op de WHO-5 Wellbeing index (stemming, vitaliteit en algemene belangstelling) en heeft melatonine hierop een statistisch significant betere uitkomst dan placebo. De uitgangsscore (resp. 16,0 en 15,5) nam in de melatonine arm toe met 1,7 en in de placebo-arm met 1,1.

Conclusie:
In een studie was de kwaliteit van leven in de melatoninegroep significant verbeterd in vergelijking met placebo.

4.d. Ervaring

Kortwerkend melatonine wordt al geruime tijd off label voor diverse vormen van insomnia (o.a. bij kinderen met ADHD, jet lag) voorgeschreven. De fabrikant meent dat de gebruiksgegevens van (kortwerkend) melatonine, toegepast bij andere indicatiegebieden dan de geregistreerde indicatie van melatonine met verlengde afgifte niet bruikbaar zijn. Ook geeft de fabrikant aan dat gebruiksgegevens van kortwerkend melatonine als apotheekbereiding bij de geregistreerde indicatie van Circadin® niet beschikbaar zijn.

Conclusie:
De ervaring met melatonine met verlengde afgifte is beperkt en veel geringer dan met de benzodiazepinereceptor-agonisten.

4.e. Toepasbaarheid

Volgens de SPC's van melatonine met verlengde afgifte en de benzodiazepinereceptor-agonisten kan zowel het gebruik van melatonine als dat van benzodiazepinereceptor-agonisten leiden tot een verminderd reactie- en concentratievermogen. Beide mogen niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 18 jaar. Melatonine is alleen geregistreerd voor personen van 55 jaar en ouder.
Met melatonine is voorzichtigheid geboden bij nierinsufficiëntie. Het mag niet gebruikt worden bij leverfunctiestoornis vanwege verhoogde endogene melatoninewaarden overdag.
Benzodiazepine-(agoniste)n zijn niet aangewezen bij ernstige leverinsufficiëntie omdat zij het ontstaan van hepatische encefalopathie kunnen bevorderen. Andere contra-indicaties van benzodiazepinereceptor-agonisten zijn myasthenia gravis, overgevoeligheid voor benzodiazepinen en het slaapapneusyndroom. Vanwege het risico van ademhalingsdepressie, vooral 's nachts, vormt ook ernstige respiratoire insufficiëntie een contra-indicatie, behalve bij zolpidem.
Interacties; Melatonine mag niet gelijktijdig gebruikt worden met fluvoxamine (remmer van CYP1A2 en CYP2C19), omdat het de C_{max} van melatonine met een factor 12 maal kan verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van 5- of 8-methoxypsoraleen (5 en 8-MOP), cimetidine, oestrogenen en quinolonen, omdat deze middelen de melatoninespiegel verhogen. Door het roken van sigaretten kan door inductie van CYP1A2 de melatoninespiegel dalen. CYP1A2-inductoren als carbamazepine en rifampicine kunnen tot lagere plasmaconcentraties van melatonine leiden. Bij gelijktijdig gebruik versterkt melatonine het sedatieve effect van benzodiazepine-agonisten, thioridazine en imipramine. Bij gelijktijdige toediening aan behandeling met zolpidem doet het stoornissen op het gebied van aandacht, geheugen en coördinatie toenemen.
Bij toepassing van benzodiazepinereceptor-agonisten is terughoudendheid geboden met gelijktijdig gebruik van alcohol/drugs en antipsychotica, antidepressiva, opioïden, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica. Stoffen die bepaalde leverenzymen (met name) remmen (zoals Hiv-1-proteaseremmers, grapefruitsap, cimetidine, erytromycine en azoolantimycotica zoals ketoconazol en itraconazol), kunnen de werking van sommige benzodiazepinereceptor-agonisten, waarvan het metabolisme verloopt via CYP3A4, zoals zolpidem en zopiclon versterken; deze interactie zal zich niet voordoen bij benzodiazepinen zoals temazepam en lormetazepam.
Gebruiksduur: Zowel melatonine met verlengde afgifte als benzodiazepinereceptor-agonisten zijn geregistreerd voor kortdurend gebruik van resp 3 en 2 weken.

Conclusie:
De toepasbaarheid van melatonine met verlengde afgifte is beperkt tot patiënten van 55 jaar en ouder en is daarmee beperkter dan die van de benzodiazepinereceptor-agonisten. De gebruiksduur van beide is beperkt tot kortdurend gebruik.

4.f. Gebruiksgemak

Melatonine heeft als nadeel dat het 1 tot 2 uur voor het slapen gaan en na het eten van wat voedsel moet worden ingenomen, terwijl de benzodiazepinereceptor-agonisten vlak voor het slapen gaan kunnen worden ingenomen. Ook is inname van voedsel bij de benzodiazepinereceptor-agonisten geen vereiste.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs (excl BTW) van 21 tabletten van 2 mg bedraagt 16,80 euro. Dit komt overeen met 12 euro voor 15 dagen. De kosten van 15 dagen gebruik van benzodiazepinereceptor-agonisten variëren van 1-3 euro.

Conclusie:
Melatonine met verlengde afgifte is vele malen duurder dan benzodiazepinereceptor-agonisten.

5.b. Bijzonderheden

Off label wordt met name kortwerkend melatonine toegepast bij diverse insomnia's, o.a. bij ADHD en bij jet-lag. In een Cochrane review werd melatonine bij jetlag als 'opmerkelijk effectief' beoordeeld[25]. In onderzoek bleek inname van melatonine (0,5–5 mg) op de tijd van het naar bed gaan, zoals die op de plaats van bestemming zal zijn, een optredende jet-lag te kunnen verminderen bij transcontinentale vluchten die ten minste vijf tijdzones (m.n. in oostelijke richting) passeren. Inname op een ander tijdstip, bijvoorbeeld eerder op de dag, kan daarentegen slaperigheid veroorzaken en aanpassing aan de lokale tijd vertragen. In het verleden heeft de CFH toepassing van melatonine bij blinden met een stoornis van het dag-en-nachtritme beoordeeld als een rationele apotheekbereiding. Dit geldt niet voor de toepassing bij slaapstoornissen bij ADHD en bij het syndroom van Gilles de le Tourette
Een meta-analyse uit 2006 concludeerde 'Er is geen bewijs dat melatonine effectief is bij het behandelen van secundaire slaapstoornissen of slaapstoornissen die het gevolg zijn van slaapbeperking, zoals jetlag en slaapstoornissen bij ploegendienst. Er is wel bewijs dat het bij kortdurend gebruik veilig is[26].' Melatonine had in deze meta-analyse een gering, niet statistisch significant effect.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van melatonine

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant ziet melatonine met verlengde afgifte als een alternatief voor patiënten van 55 jaar en ouder met chronische insomnia, die niet reageren op leef-hygiënische maatregelen. Deze claimt alleen een meerwaarde voor de geregistreerde indicatie. De fabrikant geeft aan binnen de komende 2-3 jaar geen indicatie-uitbreiding te verwachten.

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

De werkzaamheid van melatonine met verlengde afgifte bij patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia is erg beperkt en lijkt geringer dan die van de benzodiazepinereceptor-agonisten zoals zolpidem. Voordelen van melatonine met verlengde afgifte zijn onvoldoende aangetoond. Het is niet aangetoond dat melatonine met verlengde afgifte bij kortdurend gebruik wel voordelen heeft boven zolpidem bij chronische insomnia. Melatonine met verlengde afgifte is alleen onderzocht en geregistreerd voor kortdurend gebruik van 3 weken. De CFH wijst erop dat de bekende nadelen van de benzodiazepinereceptor-agonisten (een nawerking de volgende dag, of voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen of rebound slapeloosheid) met name optreden bij langdurig gebruik en gebruik van hoge doseringen. Verder heeft de EMEA de fabrikant gevraagd via aanvullend postmarketing onderzoek en monitoring de veiligheid van Circadin® onder andere op het gebied van risico's van onttrekkingsverschijnselen, afhankelijkheid en misbruik in kaart te brengen.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

De werkzaamheid van melatonine met verlengde afgifte bij patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia is beperkt en is in een indirecte vergelijking geringer dan die van de benzodiazepinereceptor-agonisten zoals zolpidem. De CFH ziet geen plaats voor gebruik van melatonine met verlengde afgifte bij deze indicatie.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juni 2008.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 1A *van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

8. Literatuur

[1] EMEA. CHMP. Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of hypnotic medicinal products. London, 19 July 2007

[2] The Disease Control Priorities Project (DCPP). Global burden of desease and risk factors.Table 3A.6. Disability Weights for Diseases and Conditions (Except Cancers and Injuries).
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=gbd.table.355

[3] Irwin M R, Cole J C, Nicassio P M. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. Health Psychology . 2006; 25: 3-14.

[4] NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen. Eerste herz. Huisarts Wet 2005; 48: 402-15.

[5] Farmacotherapeutisch Kompas 2008. CVZ 2008.

[6] Wat is verkeerd aan het voorschrijven van slaapmiddelen? Geneesmiddelenbull 2005; 39: 73-9.

[7] Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005; 331: 1169

[8] Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, et al. Does melatonin improve sleep in older people? A randomised crossover trial. Age Ageing. 2003;32:164-70.

9 Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. Lancet. 1995; 26: 346:541-4.

10 Valtonen M, Niskanen L, Kangas AP, Koskinen T. Effect of melatonin-rich night-time milk on sleep and activity in elderly institutionalized subjects. Nord J Psychiatry. 2005; 59: 217-21.

11 Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortes Sotres J, et al. Treatment of primary insomnia with melatonin: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Psychiatry Neurosci 2003; 28:191-196.

12 Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4727-30.

[13] EMEA/CHMP. Clinical investigation of hypnotic medicinal products. September 1991.

[14] Parrot AC, Hindmarch I. The Leeds sleep evaluation questionnaire in psychopharmacological investigations. A review. Psychopharmacol. 1980; 71: 173-9.

[15] EMEA. SPC Circadin. - EMEA. Circadin-EPAR Revision 3 - Published 11/03/08 Scientific discussion.

[16] Lemoine P, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res. 2007;16:372-80.

[17] Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. Curr Med Res Opin. 2007;232597-605.

[18] EMEA. SPC Circadin. 18/02/2008 Circadin-H-C-695-IA-10.

[19] Nir T. A double-blind, parallel group, placebo controlled, randomised study comparing the effects of zolpidem 10 mg and placebo in the improvement of sleep quality in patients with insomnia aged 55 years and over. Neurim Pharmaceuticals 2005. (study report)

[20] Olde Rikkert M G, Rigaud A S. Melatonin in elderly patients with insomnia: a systematic review. Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie. 2001;34:491-497.

[21] Herxheimer A. Does melatonin help people sleep? BMJ 2006; 332: 373 – 374.

[22] Arendt J. Does melatonin improve sleep?: Efficacy of melatonin. BMJ 2006; 332: 550

[23] Wise JME. Does melatonin improve sleep?: Muddles with melatonin. BMJ 2006; 332: 550

[24] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. J Gen Intern Med 2005; 20:1151-8.

[25] Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001520. DOI: 10.1002/14651858.CD001520.

[26] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 2006;332:385-393.