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

Uw brief van	Uw kenmerk	Datum
5 december 2005	Farmatec/P 2642282	6 februari 2006
Ons kenmerk	**Behandeld door**	**Doorkiesnummer**
PAK/26014820	W.G.M. Toenders	(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/03: tolcapon (Tasmar®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 5 december 2005 heeft u het CVZ verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot tolcapon (Tasmar®) 100 mg filmomhulde tabletten. De eerdere beoordeling van tolcapon is uitgebracht op 3 oktober 2005 in CFH-rapport 05/27. De conclusie daarvan luidde dat tolcapon niet onderling vervangbaar is met entacapon en dus niet kan worden geplaatst op bijlage 1A. Als vervolg daarop komt daarom nu de vraag aan de orde of tolcapon in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/03.

Tolcapon is bestemd voor combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa bij de ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties, bij patiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor andere COMT-remmers (entacapon).

Naar het oordeel van de CFH heeft tolcapon voor de volledige patiëntengroep in vergelijking met entacapon geen therapeutische meerwaarde. Bij een (zeer) kleine groep parkinsonpatiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor andere COMT-remmers (entacapon) heeft het gebruik van tolcapon een therapeutische meerwaarde. De totale kosten van behandeling met tolcapon komen overeen met die voor behandeling met entacapon. Het CVZ adviseert u daarom tolcapon op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

CFH-rapport 06/03

tolcapon (Tasmar®), herbeoordeling

Op 6 februari 2006 uitgebracht aan 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	25142027
Afdeling	Pakket
Auteur	W.G.M. Toenders
Doorkiesnummer	Tel. (020) 797 8750
Bestellingen	CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl)

Inhoud:

pag.		
1	1.	Inleiding
1	2.	Achtergrond
1	3.	Motivatie herbeoordeling
1	4.	Uitgangspunten herbeoordeling
2	5.	Overwegingen therapeutische waarde
3		5.a. Conclusie
4	6.	Kostenconsequentieraming
4	7.	Eindconclusie
4	8.	Literatuur

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 december 2005
2. Kostenconsequentieraming Tasmar®

1. Inleiding

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een herbeoordeling uitgevoerd voor het geneesmiddel tolcapon (Tasmar®). Tolcapon is bestemd voor combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa bij de ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties, bij patiënten die niet reageerden op of intolerant waren voor andere catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers (=entacapon). Door het risico van mogelijk fatale acute leverbeschadiging is tolcapon niet aangewezen als eerste stap ter aanvulling van levodopa/decarboxylaseremmer. Indien binnen 3 weken geen substantiële klinische verbetering is gezien de behandeling staken.

2. Achtergrond

Verzoek Minister In de brief van 5 december 2005 vraagt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren over Tasmar®. Hiertoe heeft de fabrikant Valeant een dossier ingediend voor herbeoordeling van tolcapon (Tasmar®) in het GVS. Valeant verzoekt de minister tolcapon op te nemen op bijlage 1B van het Verstrekkingenbesluit Farmaceutische Hulp.

Eerder oordeel CFH De eerdere beoordeling door de Commissie Farmaceutische Hulp is uitgebracht in oktober 2005 (CFH-rapport 05/27, 3 oktober 2005). De conclusie van de CFH daarin was dat tolcapon niet geclusterd kon worden met de andere COMT-remmer entacapon op bijlage 1A door een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Omdat de fabrikant vroeg om clustering met entacapon, is in deze eerste beoordeling niet getoetst of tolcapon eventueel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

3. Motivatie herbeoordeling

Claim van de fabrikant Omdat tolcapon en entacapon in de eerdere beoordeling niet onderling vervangbaar zijn gebleken, stelt de fabrikant plaatsing op bijlage 1B voor. De fabrikant claimt een meerwaarde van tolcapon ten opzichte van entacapon op grond van de beoordeling door de EMEA van de Switch-studie en de resultaten van het Cochrane review van Deane et al.. Dit zijn gegevens uit het in april 2005 ingediende dossier.

4. Uitgangspunten herbeoordeling

Therapeutische De herbeoordeling is een vervolg op de eerdere beoordeling

waarde	waarin werd geconstateerd dat tolcapon niet onderling vervangbaar is met entacapon en dus niet kan worden geplaatst op bijlage 1A. Als vervolgvraag komt de toetsing van de therapeutische waarde (meerwaarde, minderwaarde, gelijkwaardigheid) aan bod.
Vergelijkende behandeling	Gezien de formulering van de indicatie,- namelijk bij patiënten met 'on-off' fluctuaties tijdens levodopabehandeling die niet reageerden op of intolerant waren voor andere COMT-remmers-, komt toch als vergelijkende behandeling entacapon in aanmerking. In de Switch studie is bij met entacapon uitbehandelde patiënten namelijk nog een substantieel effect van entacapon naar voren gekomen.
Nieuwe gegevens	De nieuwe gegevens beperken zich tot een kostenconsequentieraming van het gebruik van tolcapon. Voor de verplichting tot een farmaco-economisch onderzoek is de fabrikant in november 2005 vrijstelling verleend. De in de tussentijd uitgevoerde revisies van de EPAR en SPC hebben geen gevolgen voor de farmacotherapeutische beoordeling (de revisies beperken zich tot een verandering in de verpakkingsgrootte en in labeling).

5. Overwegingen therapeutische waarde

De therapeutische waardebepaling is gebaseerd op de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport van tolcapon, dat als bijlage is toegevoegd.
In het kortdurende dubbelblinde Switch onderzoek werden tolcapon en entacapon met elkaar vergeleken in een populatie parkinsonpatiënten met motorische fluctuaties die onvoldoende op entacapon reageerden. Patiënten die tenminste al 5 jaar leden aan de ziekte van Parkinson, en die ondanks geoptimaliseerde therapie met levodopa/decarboxylaseremmer (tot 12 doses met max. 3000 mg/dag levodopa) in combinatie met 200mg entacapon (tot max. 10 doses/dag) aan elke levodopadosis, nog significante motorische fluctuaties (tenminste 3 uur per dag 'off' tijd/dag) hadden, werden in deze studie geïncludeerd. In dit Switch onderzoek kwam er geen significant verschil in werkzaamheid tussen tolcapon en entacapon naar voren, maar volgens de EMEA waren er wel aanwijzingen voor een grotere werkzaamheid van tolcapon. De aanwijzingen voor een grotere werkzaamheid van tolcapon vergeleken met entacapon vormden voor de EMEA een van de redenen de eerdere schorsing van tolcapon (vanwege de veiligheid) op te heffen. Verder zijn er ook uit indirecte vergelijking met entacapon aanwijzingen voor een grotere werkzaamheid van tolcapon. Tolcapon is verder niet in dubbelblind onderzoek vergeleken met andere parkinsonmiddelen. Het verhoogde risico op ernstig mogelijk fataal leverfalen tijdens gebruik van tolcapon betekent een klinisch relevant verschil in risico op ernstige bijwerkingen vergeleken met entacapon.

Voor de plaats van tolcapon binnen de therapie heeft de commissie het volgende advies vastgesteld: ‘Tolcapon kan bij het optreden van motorische fluctuaties, m.n. bij ‘on’ ‘off’ en 'wearing off', aan de behandeling met levodopa/decarboxylaseremmer worden toegevoegd. Door het risico van mogelijk fatale acute leverbeschadiging komt tolcapon pas in aanmerking als entacapon onvoldoende werkzaam is gebleken of niet wordt verdragen. De commissie wijst op de noodzaak van frequente controle van de leverfunctie, en van het voorbehouden van het voorschrijven aan behandelaren met ervaring in de behandeling van gevorderde Parkinson. Indien na een proef van 3 weken geen verbetering is opgetreden het gebruik van tolcapon staken’.
Het belangrijkste argument voor een therapeutische meerwaarde is dat de EMEA meent dat er aan de voorwaarde voor het opheffen van de schorsing van tolcapon is voldaan, namelijk dat er bewijs is voor een therapeutisch voordeel bij patiënten die onvoldoende op andere COMT-remmers reageren en worden overgezet op tolcapon. Daarnaast was de EMEA ervan overtuigd dat met allerlei voorzorgen het grotere risico op ernstige bijwerkingen op tolcapon beperkt kan blijven.
Voor parkinsonpatiënten die onvoldoende reageren op entacapon is in feite sprake van een gelijke waarde voor tolcapon, als wordt afgegaan op de niet significante verschillen in de Switch studie tussen beide middelen. De EMEA beargumenteert dat omdat alle vier uitkomstparameters in de Switch studie wel een voordeel voor tolcapon uitdrukken (maar niet statistisch significant), de waarschijnlijkheid van een therapeutisch voordeel toch groter is dan een toevalsbevinding. Verder was de studie onvoldoende gepowerd om een significant verschil tussen de groepen aan te tonen.
Uitgaande van het oordeel van de EMEA moet geconcludeerd worden dat er voor de gehele patiëntenpopulatie onvoldoende harde gegevens zijn om aan tolcapon een therapeutische meerwaarde toe te kennen ten opzichte van entacapon. Er is wel een tendens, maar er is geen significant verschil.
Er is echter een kleine groep parkinsonpatiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor andere catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers (=entacapon). Hoewel ook voor deze kleine patiëntengroep de gegevens over een grotere werkzaamheid in vergelijking met entacapon gering zijn, kan hier, mede gezien de ernst en noodzaak van behandeling, wel gesproken worden van een therapeutische meerwaarde. Hierbij moet worden opgemerkt dat ook bij deze patiëntengroep geen sprake is van een significant verschil en dat gebruik van tolcapon bovendien met ernstige bijwerkingen gepaard kan gaan.

5.a. Conclusie

Voor de volledige patiëntengroep heeft tolcapon in vergelijking met entacapon geen therapeutische meerwaarde.

Bij een (zeer) kleine groep parkinsonpatiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor andere catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers (=entacapon) heeft tolcapon wel een therapeutische meerwaarde.

6. Kostenconsequentieraming

De kosten voor behandeling met tolcapon (3 x 100 mg/ dag) zijn €1.758,52 per jaar. Dit is inclusief WTG-opslag en BTW. De apotheekinkoopprijs (AIP) van tolcapon is €151,05 voor 100 tabletten van 100mg.
Vergelijking van de totale kosten van behandeling met tolcapon met de kosten van de andere behandelalternatieven, laat zien dat de kosten van tolcapon overeenkomen met die van entacapon en pramiprexol, lager zijn dan die van apomorfine, en hoger zijn dan die van ropinirol en selegiline. Het eerste jaar na opname worden de totale kosten van tolcapon geschat tussen de €369.289,00 en €647.135,00, oplopend tot €647.135,00 en €1.130.728,00 drie jaar na opname in het GVS. Voor deze berekening is uitgegaan van 525 en 919 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tolcapon; hetgeen overeenkomt met respectievelijk 20% en 35% van de patiënten die entacapon gebruikten maar intolerant zijn of entacapon niet verdragen en vervolgens op behandeling met tolcapon worden gezet. De marktpenetratie wordt geschat op 40% in het eerste jaar, oplopend tot 70% in het derde jaar na opname in het GVS.

7. Eindconclusie

Tolcapon kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Slechts bij een zeer kleine groep parkinsonpatiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor andere catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers (=entacapon), heeft het gebruik van tolcapon een therapeutische meerwaarde. De totale kosten van behandeling met tolcapon komen overeen met die voor behandeling met entacapon.

8. Literatuur

- Farmacotherapeutisch rapport tolcapon (Tasmar®). Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 05/27, 3 oktober 2005.
- EMEA. European Public Assessment Report (EPAR) Tasmar INN:Tolcapone (Rev. 5) - published 24/08/05.
- Summary of Product Characteristics (SPC)Tasmar-H-132-T-14-PI. 31/08/04 EMEA 2005.
- EMEA Public statement on the lifting of the suspension of

the marketing autorisation for Tolcapone (Tasmar). Londen, 29 april 2004. Doc. Ref: EMEA/11854/04/Final.
- Zie verder de literatuurreferenties in het Farmacotherapeutisch rapport tolcapon (Tasmar®).

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

Kostenconsequentieraming van opname van tolcapon (Tasmar®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Tolcapon (Tasmar®) is in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa geregistreerd voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties die niet reageerden op of intolerant waren voor andere catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers (=entacapon). Door het risico van mogelijk fatale acute leverbeschadiging is tolcapon niet aangewezen als eerste stap ter aanvulling van levodopa/decarboxylaseremmer. Indien binnen 3 weken geen substantiële klinische verbetering optreedt dient de behandeling gestaakt te worden.
De fabrikant vraagt plaatsing van tolcapon op bijlage 1B van de Regeling Farmaceutische Hulp voor de geregistreerde indicatie. In de eerste beoordeling, waarbij om opname van tolcapon op bijlage 1A verzocht werd, was het oordeel van de CFH dat vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen tolcapon niet onderling vervangbaar is met entacapon en derhalve niet op bijlage 1A geplaatst kan worden. Gezien dit oordeel heeft de fabrikant een herbeoordeling verzoek tot opname van tolcapon op bijlage 1B gedaan. Als onderdeel van de motivatie heeft de fabrikant een kostenconsequentieraming gepresenteerd voor tolcapon.
In de onderhavige kostenconsequentieraming worden de kosten van opname van tolcapon in het GVS geschat.

2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze kostenconsequentieraming volgt deels de berekening van de fabrikant.

Behandelingsalgoritme en aantal patiënten
Gezien de formulering van de indicatie, namelijk bij patiënten met 'on-off' fluctuaties tijdens levodopabehandeling die niet reageerden op of intolerant waren voor andere COMT-remmers, dient tolcapon in eerste instantie te worden vergeleken met de volgende stap in de Parkinsonbehandeling, namelijk met apomorfine injectie of continu subcutaan apomorfine, ervan uitgaande dat andere dopamine agonisten en selegiline al eerder zijn ingezet. Verder kan worden vergeleken met orale dopamine agonisten en selegiline, alsmede met entacapon, de enige geregistreerde andere COMT-remmer (zie ook FT-rapport).
Het verwachte aantal te behandelen patiënten met tolcapon per jaar werd afgeleid uit de prescriptiegegevens van entacapon (Comtan® en het combinatiepreparaat Stalevo®; bron GIP 2004) en het percentage patiënten dat in een open-label studie en een post marketing studie niet reageerde op entacapon, 20-35% (Gershanik et al., 2003; Kupsch et al., 2004). In 2004 gebruikten 2627 patiënten entacapon, waarvan 525 – 919 gebruikers niet reageerden op entacapon. Deze groep patiënten zal behandeld kunnen worden met tolcapon. De prescriptiecijfers van zowel Comtan® als Stalevo® laten een stijging in gebruik van entacapon zien. Verwacht kan worden dat het aantal werkelijke gebruikers van tolcapon dan ook hoger ligt dan 525-919 gebruikers. Aangenomen werd dat gebruik van tolcapon 100% effectief is en dat de therapietrouw 100% is. Beide aannamen zijn niet reëel, zeker gezien de mogelijke ernstige bijwerkingen die bij gebruik van tolcapon kunnen optreden, en leiden tot een overschatting van het gebruik van tolcapon.

Marktpenetratie
De marktpenetratie die door de fabrikant is aangegeven is gebruikt voor het doorrekenen van de kosten.

Kosten
De kosten voor behandeling met tolcapon (3 x 100 mg/ dag) zijn €1.758,52 per jaar. Dit is inclusief WTG-opslag en BTW. De apotheekinkoopprijs (AIP) van tolcapon is €151,05 voor 100 tabletten van 100mg.
Patiënten die niet reageren op entacapon kunnen behandeld worden met: tolcapon, apomorfine (injectie of continue subcutane toediening), orale dopamine agonisten, selegiline of met entacapon. De totale kosten per patiënt op jaarbasis voor deze alternatieven zijn

achtereenvolgens: € 2.418,00 voor apomorfine (APO-go; DDD = 10 mg); € 2.485,00 voor de orale dopamine agonist pramipexol (Sifrol; DDD = 2,5 mg); € 1.128,00 voor de orale dopamine agonist ropinirol (Requip; DDD = 6 mg); € 150,00 voor selegiline (Selegiline tabletten; DDD = 5 mg); en € 1.727,00 voor entacapon (Comtan; DDD = 1000 mg).
Pramipexol wordt niet volledig vergoed, de eigen bijdrage voor de patiënt bedraagt ongeveer € 820,00 per jaar, de kosten ten laste van het GVS zijn € 1.665,00 op jaarbasis.
Voor het berekenen van de totale kosten is steeds uitgegaan van de DDD, de totale kosten zijn vervolgens verkregen uit medicijnkosten.nl.
Ook de fabrikant heeft de totale kosten voor behandeling met entacapon berekend, de kosten voor behandeling met entacapon (6 x 200 mg /dag) zouden €2.072,00 per jaar bedragen (AIP = € 27,19 voor 1 verpakking met 30 tabletten van 200 mg).
Vergelijking van de totale kosten van behandeling met tolcapon met de kosten van de andere behandelalternatieven, laat zien dat de kosten van tolcapon overeenkomen met die van entacapon en pramipexol, lager zijn dan die van apomorfine, en hoger zijn dan die van ropinirol en selegiline. Het is niet duidelijk hoe de verdeling van de patiënten over deze behandelingsmogelijkheden in de dagelijkse praktijk zal zijn.

3. Kostenconsequentieraming
In de tabel wordt een overzicht gegeven van de totale kosten van opname van tolcapon in het GVS. De berekening is gebaseerd op 525 – 919 patiënten die voor behandeling in aanmerking komen, afhankelijk van het scenario. Van de volgende twee scenario's wordt uitgegaan: 1) 20% van de patiënten die entacapon gebruiken zijn intolerant of verdragen entacapon niet en worden op behandeling met tolcapon gezet; 2) 35% van de 'non-responders' wordt op tolcapon gezet. De marktpenetratie wordt geschat op 40% in het eerste jaar, oplopend tot 70% in het derde jaar na opname in het GVS.
Het eerste jaar na opname worden de totale kosten geschat tussen de €369.289,00 en €647.135,00, oplopend tot €647.135,00 en €1.130.728,00 drie jaar na opname in het GVS.

Overwegingen
Volgens de 1B tekst is de aanbevolen dosis van tolcapon 3 maal daags 100 mg. In uitzonderlijke gevallen zal de dosis 3 maal daags 200 mg per dag bedragen. De DDD voor tolcapon is 450 mg. In de kostenconsequentieraming is uitgegaan van de aanbevolen dosis, 300 mg tolcapon per dag. Deze dosering is ook gebruikt in de 'pivotal' fase III klinische studie, de Switch studie.
De aanbevolen dosis en de DDD van tolcapon zijn nogal verschillend. Het gebruik van 300 mg of 450 mg tolcapon per dag heeft een aanzienlijke impact op de kosten.
In het kader van het "Tasmar® Safety Surveillance Program" zijn de prescriptiegegevens van tolcapon in Zwitserland bijgehouden van 1998-2000. De gemiddelde dosering bedroeg 286 ± 110 mg per dag: waarbij ongeveer 60% van de patiënten een dagdosering van 300 mg had, 29% van de patiënten een dagelijkse dosis van < 300 mg en 11% van de patiënten een dagelijkse dosis van > 300 mg. Het is aannemelijk dat de aanbevolen dosis van 300 mg tolcapon per dag, de rekenbasis in deze kostenconsequentieraming, een reële dosering is.
De kosten per patiënt zijn twee keer zo hoog voor patiënten die 600 mg tolcapon per dag gebruiken, € 3.517,04 per jaar.

Tijdens behandeling met tolcapon dient de leverfunctie regelmatig gecontroleerd te worden – deze kosten zijn laag en niet meegenomen in de door de fabrikant gepresenteerde KCR. De fabrikant geeft aan dat gemiddeld 14 leverbepalingen per patiënt per jaar worden uitgevoerd, waarvoor de gemiddelde kosten €42,00 per jaar zijn. Het meenemen van de kosten van de leverbepaling in de kostenconsequentieraming geeft de volgende schatting: in het eerste jaar na opname zullen de totale kosten tussen de €378.109,00 en €662.591,00 liggen en oplopen tot €662.591,00 en €1.157.734,00 drie jaar na opname in het GVS.

De marktpenetratiegegevens voor tolcapon zijn geschat. De fabrikant heeft geen betrouwbare gegevens uit de VS en Zwitserland die gebruikt kunnen worden voor een reëlere, beter onderbouwde, inschatting.

Kostenconsequentieraming van opname van tolcapon (Tasmar®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

Doorrekening: 12-12-2005 / College voor zorgverzekeringen

Tabel 1 Basisgegevens

Merknaam	Tasmar®	
Stofnaam	Tolcapon	
ATC code	NO4BX01	
Indicatie	Behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties die niet reageerden op of intolerant waren voor andere catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers (=entacapon).	
Farmaceutische vorm	Filmomhulde tablet	
Kwantitatieve samenstelling	100 mg tablet	
Standaarddosis	3 x 100 mg/ dag	
Aantal eenheden per verpakking	100 stuks à 100 mg tablet	
AIP per verpakking per patiënt	€ 151,05	*Fabrikant, excl. BTW*
WTG opslag 2005 (per voorschrift)	€ 6,10	*excl. BTW*
Gemiddelde behandelduur	12 maanden	*vergoedingsdossier*
Aantal voorschriften per patiënt per jaar	4	
Totale kosten per patiënt	€ 1758,52	*incl. BTW en WTG-opslag*

Tabel 2 Uitgangspunten KCR

	2006	2007	2008	*bron:*
Aantal Parkinson patiënten die entacapon gebruiken (prescriptiegegevens Comtan en Stalevo; 2004)	2627			*GIP*
Aantal non-responders op entacapon (20-35%)	525 919			*Gershanik et al., 2003* *Kupsch et al., 2004*
Marktpenetratie				*fabrikant*
	40%	60%	70%	

Tabel 3 Doorrekening kostenconsequenties

	Marktpenetratie	Aantal gebruikers	Totale meerkosten
jaar 1 (2006)			
20% non-response (525)	40%	210	€ 369289,00
35% non-response (919)	40%	368	€ 647135,00
jaar 2 (2007)			
20% non-response (525)	60%	315	€ 553934,00
35% non-response (919)	60%	551	€ 968945,00
jaar 3 (2008)			
20% non-response (525)	70%	368	€ 647135,00
35% non-response (919)	70%	643	€ 1130728,00

Referenties

1. GIP-Databank. Prescriptiegegevens Comtan® en Stalevo®.
2. Gershanik O. et al. Efficacy and safety of levodopa with entacapone in Parkinson's disease patients suboptimally controlled with levodopa alone, in daily clinical practice: an international, multicentre, open-label study. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2003; 27: 963-971
3. Kupsch A. et al. Levodopa therapy with entacapone in daily clinical practice: results of post-marketing surveillance study. Curr Med Res Opin 2004; 20(1): 115-120.