

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan het ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
t.a.v. mevrouw E. Schippers
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2013079253

Datum 8 juli 2013
Betreft aanbiedingsbrief minister VWS donepezil (Aspen®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 mei 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel donepezil (Aspen®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De inhoudelijke beoordeling is inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Donepezil is beschikbaar als tablet (filmomhuld) 5 mg, 10 mg. Het is geregistreerd voor symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat donepezil onderling vervangbaar is met de overige acetylcholinesterasemmers, die zijn geregistreerd voor de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. Deze zijn opgenomen op bijlage 1A in het GVS in het cluster ON07AAA0 V.

Op grond van bovenstaande overwegingen is de conclusie dat donepezil kan worden opgenomen in het bovengenoemde cluster op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 7,5 mg worden gehanteerd. Daarbij dienen voor donepezil dezelfde bijlage 2 voorwaarden te gelden als voor galantamine.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Zaaknummer

2013005663

Onze referentie

0530.2013079253

Uw brief van

27 juni 2013

Rapport

**GVS-rapport 13/11
donepezil (hydrochloride) Aspen®**

Vastgesteld op 24 juni 2013

Publicatienummer

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volnummer

2013067659

Afdeling

Pakketbeheer

Auteur

dhr. dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8670

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	1.a.	Voorstel fabrikant
1	2.	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
1	2.a.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.b.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.c.	Standaarddos
3	3.	Conclusie
3	4.	Literatuur

Donepezil (hydrochloride) Aspen®

1. Inleiding

In de brief van 13 mei 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over donepezil (hydrochloride) Aspen®.

1.a. Voorstel fabrikant

De acetylcholinesteraseremmer donepezil is onderling vervangbaar met de andere acetylcholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine uit cluster ON07AAAOV.

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Samenstelling

Donepezil (hydrochloride). Tablet (filmomhuld) 5 mg, 10 mg.

Geregistreerde indicatie

Symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype.

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. De gebruikelijke behandelingen die nu in het GVS zijn opgenomen zijn de cholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine (bijlage 1A cluster ON07AAAO V). Memantine, een NMDA-receptorantagonist, is opgenomen in het GVS op bijlage 1B. In een eerdere beoordeling van het CVZ is reeds vastgesteld dat memantine weliswaar een gelijksoortig indicatiegebied heeft als galantamine en rivastigmine, maar niet onderling vervangbaar is met deze middelen vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen: de werkzaamheid van memantine is geringer bevonden dan die van rivastigmine en galantamine bij licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. Bij ernstige dementie heeft memantine wel een therapeutische meerwaarde.¹ Een toets op onderlinge vervangbaarheid van donepezil met memantine is dus niet relevant.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Zowel donepezil als galantamine zijn geregistreerd voor de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. Rivastigmine is ook geregistreerd voor deze indicatie alsmede voor de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopatische ziekte van Parkinson.²
⁴ De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende aandoening die leidt tot dementie; gesteld kan worden dat de behandeling van Alzheimer de hoofdindicatie is voor

rivastigmine.

Conclusie: het indicatiegebied is gelijk.

***Gelijke
toedieningsweg***

Alle middelen worden oraal toegediend waarbij een systemisch effect wordt beoogd. Rivastigmine kan ook als pleister worden toegepast (transdermale toedieningsweg), waarbij ook een systemisch effect wordt beoogd.

Conclusie: de toedieningsweg is gelijk.

***Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie***

Donepezil, galantamine en rivastigmine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen***

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van donepezil.⁵

Gunstige effecten. Op basis van zowel de directe als indirecte vergelijkingen heeft donepezil vergelijkbare effecten op cognitie als galantamine en rivastigmine bij patiënten met matig tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. De in de direct vergelijkende studie tussen donepezil en rivastigmine aangetoonde statistisch significante effecten in het voordeel van rivastigmine zijn beperkt tot ADL (in de studies secundaire uitkomstmaten) en zijn van onduidelijke klinische relevantie. Op basis van de indirecte vergelijking is donepezil mogelijk iets effectiever dan galantamine op een gedragsobservatieschaal en het globale domein. Beperking van de directe vergelijkingen zijn dat het onduidelijk is of deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar patiënten met licht ernstige dementie (MMSE > 20). Deze patiënten zijn wel meegenomen in de indirecte vergelijking, maar beperking hiervan is dat deze plaatsvond op basis van placebogecontroleerde studies die heterogeen waren qua opzet en inclusie en waarvan de meesten een lagere methodologische kwaliteit hebben dan de direct vergelijkende studies. Per saldo kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van donepezil gelijk zijn aan die van galantamine en rivastigmine.

Ongunstige effecten. Veelvoorkomende ongunstige effecten van donepezil, rivastigmine en galantamine zijn misselijkheid en braken. Daarnaast bestaat er kans op cardiovasculaire effecten. Ongunstige effecten van donepezil, rivastigmine en galantamine leiden vaak tot staken van de behandeling. De bijwerkingenprofielen van deze drie middelen komen grotendeels overeen. Ook ernstige ongunstige effecten komen grotendeels gelijk voor bij de genoemde cholinesteraseremmers. Er zijn na lange follow-up geen aanwijzingen dat er een voordeel is voor één van de middelen voor wat betreft staken van de behandeling; wel leidt galantamine mogelijk vaker tot misselijkheid en braken dan donepezil. Geconcludeerd kan worden dat de ongunstige effecten van donepezil in grote lijnen overeenkomen qua aard en incidentie met galantamine en rivastigmine.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen donepezil, galantamine en rivastigmine.

2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Donepezil is onderling vervangbaar met galantamine en rivastigmine.

2.c. Standaarddosering

De DDD van donepezil is vastgesteld op 7,5 mg. Deze valt binnen de doseringsrange van donepezil.⁶ De standaarddosering van donepezil kan op basis van de DDD gesteld worden op 7,5 mg.

3. Conclusie

Donepezil kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster ON07AAAO V met rivastigmine en galantamine. De standaarddosering voor donepezil kan gesteld worden op 7,5 mg. Voor donepezil kunnen dezelfde bijlage 2 voorwaarden worden aangehouden als voor galantamine.

Hoogachtend,

dr. M. van der Graaff
Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad

4. Literatuur

1. CVZ. Herbeoordeling memantine. 2007. via http://cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2007/cfh0704+memantine+ebixa.pdf.
2. CBG. SPC donepezilhydrochloride Aspen. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h109059.pdf>.
3. CBG. SPC galantamine (Reminyl). 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h29075.pdf>.
4. EMA. SPC rivastigmine (Exelon). 2013. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000169/WC500032598.pdf.
5. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport donepezil. 2013;
6. WHO. DDD. 2013. via

http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.

Farmacotherapeutisch rapport donepezil (hydrochloride) Aspen® bij de indicatie 'symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype'

- 5 De Wetenschappelijke Adviesraad heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel donepezil (hydrochloride) Aspen® filmomhulde tabletten. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met rivastigmine en galantamine. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.
- 10 - Bij de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype heeft donepezil een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van rivastigmine en galantamine.

Donepezil (hydrochloride) Aspen®, filmomhulde tablet

15 **Geregistreerde indicatie.** Symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype.

Dosering: 5 mg/dag, na minimaal een maand kan op basis van een klinische evaluatie de dosis verhoogd worden naar een maximale aanbevolen dosis van 10 mg/dag.

20 **Werkingsmechanisme.** Donepezil is een specifieke en reversibele remmer van acetylcholinesterase.

25 **Bijzonderheden.** In de gedecentraliseerde beoordelingsprocedure voor marktregistratie is bioequivalentie aangetoond tussen donepezil (hydrochloride) Aspen® en het respectievelijke referentieproduct, donepezil (Aricept®). De effectiviteit van donepezil bij patiënten met ernstige dementie van het Alzheimerstype, andere typen dementie of andere typen geheugenstoornissen is niet onderzocht.

30

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Op basis van zowel de directe als indirecte vergelijkingen heeft donepezil vergelijkbare effecten op cognitie als galantamine en rivastigmine bij patiënten met matig tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. De in de direct vergelijkende studie tussen donepezil en rivastigmine aangetoonde statistisch significante effecten in het voordeel van rivastigmine zijn beperkt tot ADL (in de studies secundaire uitkomstmaten) en zijn van onduidelijke klinische relevantie. Op basis van de indirecte vergelijking is donepezil mogelijk iets effectiever dan galantamine op een gedragsobservatieschaal en het globale domein. Beperking van de directe vergelijkingen zijn dat het onduidelijk is of deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar patiënten met licht ernstige dementie (MMSE > 20). Deze patiënten zijn wel meegenomen in de indirecte vergelijking, maar beperking hiervan is dat deze plaatsvond op basis van placebogecontroleerde studies die heterogeen waren qua opzet en inclusie en waarvan de meesten een lagere methodologische kwaliteit hebben dan de direct vergelijkende studies. Per saldo kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van donepezil gelijk zijn aan die van galantamine en rivastigmine.

45

5 **Ongunstige effecten.** Ongunstige effecten van donepezil, rivastigmine en galantamine leiden vaak tot staken van de behandeling. Het bijwerkingenprofiel van de deze drie middelen komt grotendeels overeen. Ook ernstige ongunstige effecten komen grotendeels gelijk voor bij de verschillende middelen. Er zijn na lange follow-up geen aanwijzingen dat er een voordeel is voor één van de middelen voor wat betreft staken van de behandeling; wel leidt galantamine mogelijk vaker tot misselijkheid en braken dan donepezil. Geconcludeerd kan worden dat de ongunstige effecten van donepezil in grote lijnen overeenkomen qua aard en incidentie met galantamine en rivastigmine.

10 **Ervaring.** Donepezil is sedert 1996, galantamine sinds 1991 en rivastigmine vanaf 1997 internationaal in de handel. Daarmee is de ervaring met de drie middelen ruim.

15 **Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van donepezil is gelijk aan die van galantamine maar kleiner dan die van rivastigmine.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van donepezil, rivastigmine en galantamine is even groot.

Eindconclusie therapeutische waarde.

20 Op basis van zowel de directe als indirecte vergelijkingen heeft donepezil vergelijkbare effecten op cognitie als galantamine en rivastigmine bij patiënten met matig tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. Kleine verschillen tussen de middelen zijn beperkt tot secundaire uitkomstmaten en zijn van onbekende klinische relevantie. Mogelijke kleine verschillen in ongunstige effecten zijn onvoldoende om een therapeutisch voordeel uit te spreken voor één van deze middelen. Aansluiting bij de geldende behandelrichtlijnen over medicamenteuze behandeling van dementie van de beroepsgroepen en de bijlage 2 voorwaarden blijven voor deze middelen onverminderd relevant.

30 Bij de behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype heeft donepezil een gelijke therapeutische waarde als rivastigmine en galantamine.

1. Aandoening

35 **Ontstaanswijze.** Dementie kan veroorzaakt worden door verschillende onderliggende aandoeningen. De ziekte van Alzheimer is de meest frequente neurodegeneratieve aandoening die leidt tot dementie. De precieze etiologie van de ziekte van Alzheimer is niet bekend, maar een mogelijke oorzaak is het neerslaan (stapelen) van het eiwit β -amyloïd in extracellulaire seniele plaques. Afwijkingen van β -amyloïd functie kunnen ook leiden tot vasculaire veranderingen (amyloïde angiopathie). Er is een verband aangetoond tussen de hoeveelheid cerebraal β -amyloïd en de mate van dementie. Een andere mogelijke oorzaak is disfunctie van het tau-eiwit door hyperfosforylering, resulterend in de vorming van intracellulaire neurofibrillaire tangles. In gevorderde stadia is sprake van vergroting van het derde en de laterale ventrikels en aanzienlijke atrofie. Vooral de hippocampus, een belangrijk hersengebied betrokken bij leren en geheugen, wordt door atrofie getroffen. Belangrijkste risicofactor is leeftijd, in zeldzame gevallen kunnen ook

40
45

zaaknr 2013005663 - definitief - Pagina 2 van 15
volgnr 2013060829

genetische factoren een rol spelen. Verondersteld wordt dat bij het optreden van de ziekte van Alzheimer op jongere leeftijd (<65 jaar) vaker genetische factoren verantwoordelijk zijn voor de stapeling van β -amyloid.¹⁻³

5 **Symptomen.** Dementie wordt gekenmerkt door een globale achteruitgang in cognitie, geheugenstoornissen en persoonlijkheidsveranderingen bij een ongestoord bewustzijn. De
aandoening is progressief zonder specifiek te duiden aanvang. De diagnose van Alzheimer wordt
bemoeylijkt omdat kenmerken niet in kwalitatieve zin, maar in kwantitatieve zin verschillen van
normale veroudering. In vroege stadia komen vaak stoornissen in taalbegrip en -productie voor.
10 Daarnaast kunnen er visueel-ruimtelijke stoornissen optreden leidend tot, in latere stadia, het
onvermogen om vertrouwde handelingen te verrichten. Voorkomende stemmingswisselingen zijn
depressie en paranoïde wanen.²⁻⁴ Volgens de DSM IV is er sprake van dementie indien er
geheugenstoornissen zijn in combinatie met spraak- of taalstoornissen, stoornis in handelen,
stoornis in het herkennen van objecten of stoornis van uitvoerende functies. Deze stoornissen
15 dienen een beperking te zijn ten opzichte van vroeger niveau en een beperking in sociaal of
beroepsmatig functioneren en mogen niet slechts optreden tijdens een delier.⁵

Prevalentie/incidentie. In bijna driekwart van de gevallen van dementie is de ziekte van Alzheimer
de oorzaak.¹ In 2007 werd de prevalentie van dementie geschat op 1,9 per 1000 (mannen) en 4,3
20 per 1000 (vrouwen) op basis van huisartsenregistraties (puntprevalentie). De incidentie was in dat
jaar ongeveer 20.000 (0,8 per 1000 mannen en 1,5 per 1000 vrouwen). Waar de incidentie voor
het 65ste levensjaar 0,08 en 0,09 (mannen resp. vrouwen) per 1000 is, is deze 5,8 resp. 8,9 per
1000 voor de leeftijdscategorie vanaf 65 jaar.⁶

25 **Ernst.** De WHO kent aan de ziekte van Alzheimer en dementie een ziektelast van 0,666 toe (range:
0,627-0,667).⁷ Dementie heeft een grote impact op sociaal functioneren en op het uitvoeren van
algemeen dagelijkse levensbehoeften; na verloop van tijd leidt de ziekte tot immobiliteit en is de
patiënt aangewezen op volledige afhankelijkheid voor dagelijkse verzorging. De gemiddelde
ziekteduur is 8 jaar, maar korter naarmate de ziekte eerder begint.³ De ernst van dementie op het
30 gebied van cognitie kan worden bepaald middels de 'mini mental state examination' (MMSE),
waarin cognitieve functie relatief snel (in 15 minuten) kan worden vastgesteld. Bij licht
ernstige dementie (MMSE 21-26) is de patiënt in staat met enig toezicht onafhankelijk te
functioneren. Bij matig ernstige dementie (MMSE 10-14) kan de patiënt zonder (professionele)
hulp niet meer zelfstandig functioneren. Bij ernstiger stadia van Alzheimer (MMSE \leq 10) is het
35 zelfstandig functioneren zodanig afgenomen, dat de patiënt volledig afhankelijk is geworden van
zorg en begeleiding. De MMSE schaal wordt voor het meten van een behandel-effect als minder
gevoelig beschouwd.¹

Behandeling. Er is een beperkte plek voor medicatie bij de ziekte van Alzheimer en dementie.
40 Behandeling is symptomatisch; de achterliggende ziekte wordt niet beïnvloed. De richtlijn geeft
aan dat medicamenteuze therapie altijd dient te worden voorafgegaan door niet-medicamenteuze
interventies. Er wordt onderscheid gemaakt tussen cholinesteraseremmers (tacrine, galantamine
en rivastigmine) en een NMDA-receptorantagonist (memantine). Tacrine is in Nederland niet
45 geregistreerd, galantamine en rivastigmine zijn geregistreerd voor behandeling van licht tot matig
ernstige dementie van het Alzheimerstype (MMSE 10-26), memantine voor behandeling van matige
tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.⁸⁻¹⁰ Dit komt overeen met \leq 19 MMSE.^{4,11} Memantine
heeft voor het overlappende deel van de geregistreerde indicaties een therapeutische
minderwaarde ten opzichte van galantamine en rivastigmine, maar voor de indicatie 'ernstige
50 dementie van het Alzheimerstype' een therapeutische meerwaarde.¹² In de richtlijn worden de
significante effecten van galantamine en rivastigmine op cognitie en geheel dagelijks
functioneren gerelativeerd vanwege beperkte klinische relevantie. Op individueel niveau kunnen
goede resultaten worden gezien, maar deze populatie is niet vooraf te duiden. Voor psychotische
en affectieve stoornissen of probleemgedrag bij dementie zijn voor deze middelen echter
onvoldoende aanwijzingen voor werkzaamheid bij de ziekte van Alzheimer.⁴

55 Voor deze drie middelen geldt als voorwaarde voor vergoeding dat de therapie moet worden
geëvalueerd conform de door de beroepsgroepen geaccepteerde behandelrichtlijn voor
medicamenteuze therapie (bijlage 2 Rzv). Rivastigmine, galantamine en memantine dient men
uitsluitend onder goed gecontroleerde condities voor te schrijven, gezien de geringe positieve
60 effecten en het ontbreken van gegevens bij langdurig gebruik. Deze condities worden in de
richtlijn nauwgezet uiteengezet, alsmede een behandelprotocol met stopcriteria.⁴ De kern van de

behandelrichtlijn is dat na aanvang van de therapie en een follow-up van zes maanden een poging wordt gedaan de mate van succes van de behandeling te beoordelen, waarbij de vraag of de bijwerkingen continuering van de medicatie toelaten dient te worden afgewogen. In overleg met de patiënt en verzorger dient een besluit te worden genomen over het staken of continueren van de behandeling.

Donepezil is, evenals galantamine en rivastigmine, een cholinesteraseremmer en geregistreerd voor de behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype.¹³

2. Beoordelingsmethode

2a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Op basis van de behandelrichtlijn van de beroepsgroep komen bij dementie van het Alzheimerstype behandeling met de cholinesteraseremmers galantamine en rivastigmine, en de NMDA receptorantagonist memantine, in aanmerking. In een eerdere beoordeling van het CVZ is geconcludeerd dat de werkzaamheid van memantine geringer is dan die van rivastigmine en galantamine bij licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. Galantamine, rivastigmine en donepezil zijn geïndiceerd voor licht tot matig ernstige dementie (MMSE 26-10) terwijl memantine geïndiceerd is voor matig tot ernstige dementie (MMSE <19). Er is dus sprake van onvolledige overlap van het indicatiegebied tussen die middelen. Donepezil is geregistreerd voor hetzelfde indicatiegebied als galantamine en rivastigmine. Een vergelijking tussen donepezil met ofwel galantamine ofwel rivastigmine ligt daarom voor de hand, temeer omdat de drie middelen vergelijkbaar zijn in farmacologisch werkingsmechanisme.^{8-10,13}

2b. Relevante uitkomstmaten

De EMA richtlijn 'dementie' geeft aan dat bij klinisch onderzoek naar de symptomatische behandeling van dementie de effectiviteit beoordeeld moet worden op drie verschillende domeinen, te weten een cognitief eindpunt, functioneel eindpunt (algemene dagelijkse levensverrichtingen) en een 'globaal' eindpunt (algeheel klinische respons; globaal functioneren). De EMA geeft aan dat op basis van deze uitkomsten globaal moet worden bepaald per patiënt of er sprake is van een klinisch relevante respons. Zowel de Nederlandse richtlijn als de richtlijn van de EMA geeft een aantal gevalideerde uitkomstmaten aan voor elk domein.^{4,14} In aanmerking komt de cognitieve subschaal van de 'Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) en de 'severe impairment battery' (SIB). Gevalideerde ADL uitkomstmaten zijn de 'Alzheimer's Disease Cooperative Study' ADL scale (ADCS-ADL) en de mild cognitive impairment ADL scale (ADCS-MCI-ADL). Gevalideerde uitkomstmaten voor globale veranderingen zijn de 'Clinician's Interview Based Impression of Change-plus (CIBIC+) en de ADCS Clinician's Global Impression of Change (ADCS-CGIC). Voor het meten van kwaliteit van leven komen de 'Alzheimer's Disease-Related QOL' (ADRQL) en de QOL-Alzheimer's Disease (QOL-AD) in aanmerking. Genoemde gedragsobservatieschalen zijn de Neuropsychiatric Inventory (NPI), de Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) en de Behavioural Rating Scale for Dementias (BRSD). Hoewel de gedragsobservatieschalen klinisch relevante effecten kunnen aantonen, wordt de interpretatie ervan veelal beperkt door 'variabel en heterogeen in presentatie, voorbijgaand, terugkerend of aanhoudend in verloop en fluctuerend in prevalentie en ernst'.^{4,14}

2c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 21 mei 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: Alzheimer, dementia, donepezil, rivastigmine, galantamine. Bij direct vergelijkende studies zijn alleen studies met een follow-up van tenminste 1 jaar geïnccludeerd. Inclusie van systematische reviews/meta-analyses is beperkt tot de meest recente van voldoende kwaliteit. Placebogecontroleerde studies zijn alleen geïnccludeerd indien deze niet waren opgenomen in de meest recente geïnccludeerde systematische review/meta-analyse. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur</i>	<i>onderzoeks-</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie</i>	<i>follow-</i>	<i>belangrijkste</i>	<i>Kans op bias</i>
zaaknr 2013005663			- definitief -			
volgnr 2013060829						

<i>en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>	<i>en controle</i>	<i>opduur</i>	<i>uitkomstmaten</i>	<i>of opmerkingen</i>
Bullock, 2005 ¹⁵	Gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind ITT (LOCF) (B)	998	50-85 jr, dementie op basis van DSM IV, waarschijnlijke AD, MMSE 10 – 20	Donepezil (5-10 mg dd) vs rivastigmine (3-12 mg dd)	24 mnd.	Primair: SIB Secundair: GDS, ADCS-ADL, MMSE, NPI	Zowel non-parametrische als parametrische statistische analyses – geen informatie over verdeling van de data Verskil dropout tijdens eerste 4 mnd tussen groepen en LOCF-analyse (zie tekst) Geen ptn met licht ernstige dementie geïnccludeerd (MMSE 21-26)
Wilcock, 2003 ¹⁶	Gerandomiseerd, multicenter, enkelblind (effect-beoordelaars) ITT (B)	188	MMSE 9-18 Progressieve dementie Waarschijnlijke AD (op basis van HR-MRI)	Donepezil (5-10 mg dd) vs galantamine (4-12 mg 2dd)	12 mnd.	Primair: BrADL Secundair: ADAS-cog; MMSE, NPI	Ptn niet geblyndeerd voor behandeling Geen ptn met licht ernstige dementie geïnccludeerd (MMSE 19-26)
Hansen, 2008 ¹⁷	Meta-analyse op basis ITT analyses (B)	n.b.	Dubbelblinde RCT's met donepezil, galantamine of rivastigmine; minimaal 12 wk follow-up; voldoende interne validiteit	Donepezil, galantamine, rivastigmine Vlgns geregistreerde dosering	12-60 wk.	ADAS-cog, NPI, CIBIC+	Geïnccludeerde studies van uiteenlopende kwaliteit en eigenschappen (omvang, follow-up, baseline MMSE. Relatief weinig rivastigmine-studies.

Afkortingen: PP: Per protocol; ITT: intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders IV; AD: ziekte van Alzheimer; HR-MRI: high-resolution magnetic resonance imaging; MMSE: mini-mental state examination; SIB: severe impairment battery; GDS: global deterioration scale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Co-operative Study – Activities of Daily Living Inventory; BrADL: Bristol Activities of Daily Living Scale; ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale; NPI: Neuropsychiatric Inventory; n.b.: niet bekend; mnd.: maanden; wk.: weken

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Birks, 2006 ¹⁸	Effecten van de verschillende cholinesteraseremmers gepoold; de 'meta-analyse' op basis van directe vergelijking gebaseerd op 1 studie
Lockhart, 2009 ¹⁹	Systematische review o.a. op basis van retrospectieve en niet-gerandomiseerde studies
Bond 2012 ²⁰	Ook studies met vergelijkende arm best supportive care (licht ernstige dementie) geïnccludeerd, geen duidelijk afgebakende inclusiecriteria (mn uitkomstmaten), ook studies beoordeeld als 'slecht' (opzet) geïnccludeerd
Cumbo, 2005 ²¹	Onvoldoende verantwoording studieopzet
Wilkinson, 2002 ²²	Onvoldoende follow-up (12 weken)
Jones, 2004 ²³	Onvoldoende follow-up (12 weken)

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report (Decentralised Procedure) ²⁴	MHRA
Richtlijn Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie ⁴	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
CFH-beoordeling galantamine ²⁵	CVZ, Diemen
NHG standaard dementie ²⁶	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
EMA Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's Disease and other dementia's ¹⁴	EMA, Londen

3. Therapeutische waarde

- 5 De therapeutische waarde van donepezil is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Tabel 4. Gunstige effecten van donepezil en rivastigmine in direct vergelijkend onderzoek, bij patiënten met dementie MMSE 10-20¹⁵

	<i>donepezil (n = 483)</i>		<i>rivastigmine (n = 471)</i>		<i>p (verschil donepezil en rivastigmine na 102 wk)*</i>
	<i>Baseline gem. ± SD</i>	<i>Vershil t.o.v. baseline na 102 wk gem. ± SE</i>	<i>Baseline ± SD</i>	<i>Vershil t.o.v. baseline na 102 wk gem. ± SE</i>	
Primaire uitkomstmaat					
SIB [#]	87,8 ± 11,2	-9,91 ± 1,1	87,77 ± 10,9	-9,30 ± 1,1	0,609 (n.s.)
Secundaire uitkomstmaten					
ADCS-ADL [#]	48,43 ± 16,6	-14,87 ± 0,9	46,61 ± 17,2	-12,79 ± 0,9	0,047
GDS ^{##}	4,27 ± 0,8	0,69 ± 0,9**	4,39 ± 0,7	0,58 ± 0,9**	0,049**
NPI-10 ^{##}	14,37 ± 13,9	2,94 ± 0,8	14,49 ± 12,9	2,40 ± 0,8	0,554 (n.s.)
MMSE [#]	15,13 ± 2,9	-2,85 ± 0,3	15,15 ± 3,0	-2,35 ± 0,3	0,089 (n.s.)

* p-waardes op basis van parametrische tests (behalve GDS**)

** GDS: waardes zijn gem. ± s.d., p-waarde berekend op basis van non-parametrische test

negatief numeriek verschil betekent verslechtering

positief numeriek verschil betekent verslechtering

Afkortingen: gem.: gemiddelde; SD: standaarddeviatie; SE: standard error; SIB: severe impairment battery; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Co-operative Study – Activities of Daily Living Inventory; NPI: Neuropsychiatric Inventory; MMSE: mini-mental state examination; n.s.: niet significant

10

Tabel 5. Gunstige effecten van donepezil en galantamine in direct vergelijkend onderzoek, bij patiënten met dementie MMSE 9-18 na 52 weken follow-up¹⁶

	<i>donepezil (n = 91)</i>	<i>galantamine (n = 97)</i>	<i>p (tussen groepen)</i>
	<i>gem. t.o.v. baseline ± s.e.m.**</i>	<i>gem. t.o.v. baseline ± s.e.m.**</i>	
Primaire uitkomstmaat			
BrADL [#]	2,67 ± 0,74	2,46 ± 0,71	n.s.
Secundaire uitkomstmaten			
ADAS-cog [#]	-3,43 ± 0,80*	-2,22 ± 0,77*	n.s.
MMSE [#]	-1,58 ± 0,42*	-0,52 ± 0,39	n.s.

* Statistisch significante daling ten opzichte van baseline

** Waardes zijn 'least-squared mean change' ten opzichte van baseline, met 'last observation carried forward'

negatief numeriek verschil betekent verslechtering

positief numeriek verschil betekent verslechtering

Afkortingen: BrADL: Bristol Activities of Daily Living Scale; ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale; MMSE: mini mental state evaluation; s.e.m.: standard error of the mean; n.s.: niet significant

Tabel 6. Gunstige effecten van donepezil, galantamine en rivastigmine bij patiënten met dementie (indirecte vergelijking op basis van gepoolde effecten van placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek)¹⁷

	<i>Donepezil vs. placebo</i>		<i>Donepezil vs. galantamine</i>		<i>Donepezil vs. rivastigmine</i>	
	<i>Effect</i>	<i>p</i>	<i>Effect</i>	<i>p</i>	<i>Effect</i>	<i>p</i>
Cognitie (ADAS-cog) WMD (95% BI ondergrens; bovengrens)	-2,67 (-3,28; - 2,06)	<0,05	0,09 (-0,65; 0,83)	n.s.	0,34 (-0,66; 1,34)	n.s.
Globaal functioneren (CIBIC+ respons) RR (95% BI ondergrens; bovengrens)	1,88 (1,50; 2,34)	<0,05	0,61 (0,49; 0,82)	<0,05	0,87 (0,63; 1,21)	n.s.
Gedrag (NPI) WMD (95% BI ondergrens; bovengrens)	-4,30 (-5,95; - 2,65)	<0,05	-2,86 (-4,77; -0,95)	<0,05	n.b.	

Afkortingen: WMD: weighted mean difference (<0: voordeel donepezil); RR: relatief risico (<1: voordeel donepezil); BI: betrouwbaarheidsinterval; n.b.: niet beschikbaar; n.s.: niet significant; ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale; NPI: neuropsychiatric Inventory; CIBIC+: Clinician's Interview Based Impression of Change-plus

5 **Evidentie.** Er is één direct vergelijkende studie met donepezil en rivastigmine¹⁵, en één direct
vergelijkende studie met donepezil en galantamine¹⁶ van voldoende kwaliteit en omvang en met
voldoende follow-up gepubliceerd. Er zijn verschillende placebogecontroleerde studies met de
verschillende middelen gepubliceerd, welke op hun beurt in verschillende systematische reviews
10 en meta-analyses worden beschreven. In deze beoordeling wordt op basis van gepoolde data uit
de meest recente, volledige meta-analyse van voldoende kwaliteit een indirecte vergelijking
gemaakt tussen donepezil, rivastigmine en galantamine.¹⁷

Donepezil vs. rivastigmine (directe vergelijking - tabel 4)

15 In de directe vergelijking van donepezil met rivastigmine werden 998 patiënten van 50-85 jaar
gerandomiseerd met matig tot matig-ernstige dementie (MMSE 10-20) en diagnose 'waarschijnlijke
ziekte van Alzheimer' op basis van DSM-IV. Een titratieperiode van 16 weken vond plaats, vanaf
week 17 werden de patiënten op een zo hoog mogelijk getolereerde dosering gehouden. Primaire
uitkomstmaat was de 'severe impairment battery' (SIB), een gevalideerde maat voor cognitie.
20 Secundaire uitkomstmaten waren de GDS, ADCS-ADL, MMSE en NPI (zie paragraaf 2b). De
belangrijkste baselinekenmerken leeftijd (gemiddeld 75,9 jaar), geslacht (gem. 68,7% vrouw), duur
van dementie (gem. 33,9 maand) en MMSE score (gem. 15,1) waren goed verdeeld over beide
armen.

25 Na twee jaar behandelduur ondervonden patiënten in beide armen een verslechtering van $9,30 \pm 1,1$ (rivastigmine) en $9,91 \pm 1,1$ (donepezil) punten op de primaire uitkomstmaat SIB, een maat
voor cognitief functioneren ($p=0,609$). 37% van de patiënten behandeld met rivastigmine, en 35%
van de patiënten behandeld met donepezil, hadden een SIB-score die gelijk of beter was na twee
jaar vergeleken met baseline. Een statistisch significant verschil in het voordeel van rivastigmine
werd gevonden op beide ADL-uitkomstmaten: middels de GDS werd een verslechtering gemeten
30 van $0,58 \pm 0,9$ en $0,69 \pm 0,9$ punten (rivastigmine resp. donepezil; $p=0,049$) en middels de ADCS-
ADL werd een verslechtering gemeten van $12,79 \pm 0,9$ en $14,87 \pm 0,9$ punten (rivastigmine resp.
donepezil; $p=0,047$). MMSE en NPI verschilden niet statistisch significant van elkaar na 2 jaar
behandeling ($p=0,089$ resp. $p=0,554$).¹⁵

Donepezil vs. galantamine (directe vergelijking – tabel 5)

Patiënten met MMSE 9-18 kwam in aanmerking voor inclusie. Er werden 188 patiënten gerandomiseerd. Primaire uitkomstmaat is de Bristol Activities of Daily Living Scale (BrADL), secundair ADAS-cog, MMSE en NPI (zie paragraaf 2b). Geïnccludeerde patiënten hadden een MMSE-score van 14,8 (donepezil) en 15,1 (galantamine). 85% van de patiënten in beide armen had een MMSE-score tussen de 12 en 18. In de donepezilarm was 68% van de patiënten vrouw, in de galantaminearm 56%.

Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de groepen voor de domeinen cognitie en ADL na één jaar follow-up. De MMSE verslechterde echter statistisch significant van baseline voor donepezil maar niet voor galantamine; het verschil tussen beide groepen was echter niet statistisch significant. Op de NPI-schaal werden voor beide groepen geen verschillen gevonden na 52 weken follow-up ten opzichte van baseline of tussen de groepen. De data zijn niet gerapporteerd hiervoor.¹⁶

Indirecte vergelijking (tabel 6)

In de systematische review zijn gerandomiseerde studies geïnccludeerd met follow-up van tenminste 12 weken met tenminste één relevante uitkomstmaat. De dosering moest conform de registratie-eisen zijn toegediend. De placebogecontroleerde studies dienden dubbelblind te zijn uitgevoerd, en alle studies dienden voldoende intern valide te zijn (o.a. randomisatie en blinding van goede kwaliteit, ITT analyse, voldoende studieopzet). De geïnccludeerde direct vergelijkende studies werden niet kwantitatief gecombineerd vanwege het geringe aantal; bespreking van deze systematische review beperkt zich daarom tot de indirecte vergelijking op basis van de meta-analyse van de placebogecontroleerde studies.

In totaal zijn 48 placebogecontroleerde studies geïnccludeerd. 14 studies bevatten uitkomsten met betrekking tot cognitie (allen ADAS-cog), 7 gedrag (NPI) en 9 een globaal functioneren eindpunt (CIBIC+). Er zijn verschillende uitkomstmaten gepoold voor het functie-domein. De uitkomsten zijn weliswaar gestandaardiseerd maar vanwege gebrekkige informatie hierover wordt dit hier verder niet besproken. Het totaal aantal patiënten bij de verschillende analyses is niet gerapporteerd. De MMSE-range van de patiënten in de geïnccludeerde studies was 1-26.

Op alle uitkomstmaten waren donepezil, galantamine en rivastigmine statistisch significant effectiever dan placebo met uitzondering van de CIBIC+ globale uitkomstmaat voor galantamine.

De heterogeniteit bij rivastigmine tussen de studies was groot ($I^2=70%$). Voor de NPI was de heterogeniteit matig ($I^2=43%$), voor de overige studies was de heterogeniteit laag ($I^2=0%$). Een indirecte vergelijking was valide mogelijk voor de ADAS-cog en de CIBIC+ voor de drie middelen, voor de NPI was dit alleen mogelijk voor donepezil versus galantamine. De gedragskenmerken (NPI) verslechterden statistisch significant minder bij donepezil ten opzichte van galantamine en zowel donepezil als rivastigmine hadden een statistisch significant voordeel ten opzichte van galantamine met betrekking tot de CIBIC+ uitkomstmaat, maar verschilden onderling niet significant. Er waren geen statistisch significante verschillen voor donepezil versus galantamine of rivastigmine met betrekking tot cognitie (ADAS-cog).¹⁷

Discussie. De cholinesteraseremmers die in Nederland momenteel vergoed worden, zijn volgens de Nederlandse richtlijn effectief, maar de klinische relevantie van de effecten is beperkt. Aangegeven wordt dat op individueel niveau goede resultaten met de middelen kunnen worden geboekt, maar er zijn geen factoren geïdentificeerd die voorafgaand aan de behandeling responders van nonresponders kunnen discrimineren.⁴ Toepassing van deze middelen is daarom aan specifieke start- en stopcriteria gebonden. Vergoeding van de middelen is ook aan deze voorwaarden gebonden.

Vergelijking van de middelen wordt bemoeilijkt door een groot scala aan gevalideerde uitkomstmaten over verschillende domeinen (cognitie, ADL, globaal functioneren en kwaliteit van leven). Het is niet altijd duidelijk bij welke effectgrootte gesproken kan worden van klinisch relevante verschillen. Met name de gedragsobservatieschaal NPI is uitsluitend als secundair eindpunt gebruikt en de klinische relevantie ervan is volgens de beroepsgroep en de EMA onduidelijk.^{4,14} Daarnaast is dementie een relatief heterogeen ziektebeeld, bijvoorbeeld door verschil in snelheid van progressie en verschillende uitingsvormen.

De directe vergelijking tussen donepezil en rivastigmine¹⁵ is een grote studie met bijna 1000 patiënten en lange follow-up van twee jaar met patiënten met MMSE 10-20. Er zijn voldoende maatregelen genomen om de dubbelblinde opzet, ondanks dosistitratie, te handhaven. Vanwege het ontbreken van een placebogroep kunnen placebo-effecten echter niet worden uitgesloten. Nadeel van de studie is dat geen patiënten met lichte Alzheimer (MMSE > 20) zijn geïncludeerd. Het is niet duidelijk in hoeverre de resultaten extrapoleerbaar zijn naar patiënten met licht ernstige dementie (MMSE > 20). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen donepezil en rivastigmine voor wat betreft cognitie, het globale domein en de gedragsobservatieschalen. De twee gebruikte ADL uitkomstmaten verschilden statistisch significant in het voordeel van rivastigmine. Het betroffen echter kleine verschillen waarbij het niet duidelijk is of deze klinisch relevant zijn. Bovendien was er sprake van meer dropout in de rivastigminegroep tijdens de titratiefase (18,8% vs 9,2%). Omdat de uitvallers zijn meegenomen in de analyse middels 'last observation carried forward' kan er bias zijn opgetreden in het voordeel van rivastigmine omdat het natuurlijk beloop van de ziekte verslechtering is. In de directe vergelijking tussen donepezil en galantamine, bij patiënten met MMSE 9-18, waren de verschillen tussen de groepen na één jaar follow-up klein en niet statistisch significant voor alle relevante uitkomstmaten. De primaire uitkomstmaat, de 'Bristol Activities of Daily Living Scale', wordt niet genoemd door de EMA of Nederlandse beroepsgroep als gevalideerde uitkomstmaat. Beperking van de studie is dat de patiënten niet geblindeerd waren voor de behandeling.

De indirecte vergelijking tussen donepezil en rivastigmine en galantamine heeft plaatsgevonden op basis van een meta-analyse¹⁷ van goede kwaliteit. De interpreteerbaarheid van deze gegevens wordt echter beperkt omdat de kwaliteit van de onderliggende studies uiteenlopend is in termen van grootte, follow-upduur en MMSE-score van de geïncludeerde patiënten. Alle placebogecontroleerde studies waren wel dubbelblind uitgevoerd. Op basis van de effecten die in deze analyse zijn gevonden kan worden gesteld dat donepezil iets effectiever is dan galantamine voor wat betreft ADL-domein en het globale domein, ook hier geldt echter dat de klinische relevantie onbekend is. Voor wat betreft cognitie verschillen de verschillende middelen onderling niet significant. Er zijn in deze analyse geen significante verschillen tussen donepezil en rivastigmine aangetoond.

Conclusie. Op basis van zowel de directe als indirecte vergelijkingen heeft donepezil vergelijkbare effecten op cognitie als galantamine en rivastigmine bij patiënten met matig tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. De in de direct vergelijkende studie tussen donepezil en rivastigmine aangetoonde statistisch significante effecten in het voordeel van rivastigmine zijn beperkt tot ADL (in de studies secundaire uitkomstmaten) en zijn van onduidelijke klinische relevantie. Op basis van de indirecte vergelijking is donepezil mogelijk iets effectiever dan galantamine op een gedragsobservatieschaal en het globale domein. Beperking van de directe vergelijkingen zijn dat het onduidelijk is of deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar patiënten met licht ernstige dementie (MMSE > 20). Deze patiënten zijn wel meegenomen in de indirecte vergelijking, maar beperking hiervan is dat deze plaatsvond op basis van placebogecontroleerde studies die heterogeen waren qua opzet en inclusie en waarvan de meesten een lagere methodologische kwaliteit hebben dan de direct vergelijkende studies. Per saldo kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van donepezil gelijk zijn aan die van galantamine en rivastigmine.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Ongunstige effecten van donepezil, galantamine en rivastigmine^{8,10,13}

	<i>donepezil</i>	<i>galantamine</i>	<i>rivastigmine</i>
meest frequent	Misselijkheid, braken, diarree, spierkrampen, vermoeidheid, slapeloosheid, hoofdpijn.	Misselijkheid, braken	misselijkheid, braken, diarree, duizeligheid,
ernstig	Bradycardie, sinoatriaal blok, atrioventriculair blok, maag-darmbloeding, maag- en duodenumzweren, leverfunctiestoornis	Supraventriculaire extrasystole, atrioventriculair blok eerstegraads, sinusbradycardie, hepatitis	Bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren, tachycardie

Evidentie. De meeste ongunstige effecten zijn gastrointestinaal van aard. De geïncludeerde meta-analyse betreft geen ongunstige effecten in de review. In de direct vergelijkende studie tussen donepezil en rivastigmine wordt onderscheid gemaakt tussen de titratiefase (4 maanden) en de onderhoudsbehandeling (20 maanden). Tijdens de titratiefase discontinueerde 14% van de patiënten behandeld met rivastigmine de behandeling vergeleken met 7% van de patiënten behandeld met donepezil, bij de onderhoudsbehandeling stakten vervolgens nog 18% en 14% van de overgebleven patiënten (rivastigmine resp. donepezil).

Tijdens de onderhoudsbehandeling ondervond 82% van de patiënten behandeld met rivastigmine tenminste één ongunstig effect tegenover 65% van de patiënten behandeld met donepezil. Tijdens de onderhoudsbehandeling was er vrijwel geen verschil (79% en 77% voor rivastigmine resp. donepezil). Vooral misselijkheid en braken komen zowel tijdens de titratiefase als tijdens de onderhoudsfase vaker voor bij rivastigmine dan bij donepezil. Er was geen verschil in incidentie van ernstige ongunstige effecten (gerapporteerd bij 32% van de patiënten behandeld met rivastigmine en 33% van de patiënten behandeld met donepezil) en leidde bij eenzelfde proportie patiënten tot studiediscontinuering (11%).

In de direct vergelijkende studie met donepezil en galantamine werden geen grote verschillen in (ernstige) ongunstige effecten tussen beide middelen gerapporteerd. 11% van de patiënten discontinueerden deelname aan de studie vanwege ongunstige effecten in beide armen.

Discussie. De profielen van ongunstige effecten van donepezil, rivastigmine en galantamine komen in grote lijnen overeen en betreffen veelal gastrointestinale bijwerkingen. De incidentie van ongunstige effecten is groot en deze zijn vaak een reden voor het staken van de behandeling. De incidentie en aard van ongunstige effecten van donepezil zijn in direct vergelijkend onderzoek grotendeels overeenkomstig met die van rivastigmine. Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van galantamine vaker misselijkheid en braken optreedt dan bij donepezil, maar behoudens de titratiefase is er niet aanzienlijk meer uitval bij patiënten behandeld met galantamine vergeleken met donepezil. Uit de indirecte vergelijking in de CFH-beoordeling²⁵ van galantamine met rivastigmine zijn geen belangrijke verschillen in ongunstige effecten geconstateerd.

Conclusie. Ongunstige effecten van donepezil, rivastigmine en galantamine leiden vaak tot staken van de behandeling. Het bijwerkingenprofiel van deze drie middelen komt grotendeels overeen. Ook ernstige ongunstige effecten komen grotendeels gelijk voor bij de verschillende middelen. Er zijn na lange follow-up geen aanwijzingen dat er een voordeel is voor één van de middelen voor wat betreft staken van de behandeling; wel leidt galantamine mogelijk vaker tot misselijkheid en braken dan donepezil. Geconcludeerd kan worden dat de ongunstige effecten van donepezil in grote lijnen overeenkomen qua aard en incidentie met galantamine en rivastigmine.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met donepezil en vergeleken behandelingen*

	<i>donepezil</i>	<i>rivastigmine</i>	<i>galantamine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	X	X	X

*Bron: KNMP, Informatorium Medicamentorum

Conclusie. Donepezil is sedert 1996, galantamine sinds 1991 en rivastigmine vanaf 1997 internationaal in de handel. Daarmee is de ervaring met de drie middelen ruim (tabel 7).

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Donepezil: geen.¹³

Rivastigmine: (Aanwijzing) voor contactdermatitis in de anamnese bij gebruik van rivastigminepleisters.¹⁰

Galantamine: Ernstige lever (Child-Pughscore > 9)- en nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 9 ml/min).⁸

Specifieke groepen:

Donepezil is niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten. Bij lichte tot matige leverinsufficiëntie moet de dosisescalatie plaatsvinden op geleide van de individuele tolerantie.¹³

Galantamine dient bij patiënten met matig verminderde leverfunctie te worden gestart met 4 mg/dag. Er is geen relevante toepassing van galantamine bij pedriatische patiënten.^{1,8}

Rivastigmine: Patiënten met een klinisch significant gestoorde nier- of leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig. Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.^{1,10}

Interacties:

Cholinesteraseremmers kunnen het effect van depolariserende spierrelaxantia en andere cholinomimetica versterken en het effect van anticholinerge middelen antagoneren. Voor donepezil en galantamine geldt dat gelijktijdig gebruik met remmers van CYP2D6 (bv. kinidine, paroxetine, fluoxetine) of van CYP3A4 (bv. ketoconazol, ritonavir) de biologische beschikbaarheid kan verhogen en kan leiden tot meer cholinerge bijwerkingen. In dat geval kan dosisverlaging worden overwogen.^{1,8,10,13}

Waarschuwingen en voorzorgen:

Voor donepezil, rivastigmine en galantamine geldt dat cholinesteraseremmers effecten kunnen uitoefenen op het hartritme. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen zoals het 'sicksinussyndroom' of andere supraventriculaire hartgeleidingsstoornissen zoals sinoatriaal of atrioventriculair blok. Bij het optreden van syncope en epileptische aanvallen moet de mogelijkheid van hartblok of lange sinuspauzes worden overwogen. Patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ulcera moeten worden gecontroleerd op symptomen. Cholinemimetica kunnen extrapiramidale symptomen verergeren of induceren. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma, obstructieve longziekte of urinewegobstructies.^{1,8,10,13}

Voor galantamine en rivastigmine dient, vanwege het risico van gewichtsverlies tijdens de behandeling, het lichaamsgewicht gevolgd te worden. De ziekte zelf kan vermindering van het reactievermogen veroorzaken, terwijl rivastigmine en galantamine met name in het begin van de behandeling duizeligheid en slaperigheid kunnen induceren.^{1,8,10}

Discussie. De beperkingen in toepasbaarheid op basis van de werkzaamheid van cholinesteraseremmers gelden voor alle drie de middelen, zoals mogelijke effecten op de hartwerking. Zowel donepezil als galantamine interacteren met CYP3A4 en CYP2D6 wat kan leiden tot verschillende interacties met geneesmiddelen en de toepasbaarheid van deze middelen vermindert ten opzichte van rivastigmine.

Conclusie. De toepasbaarheid van donepezil is gelijk aan die van galantamine maar kleiner dan die van rivastigmine.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van donepezil en vergeleken behandelingen

	<i>donepezil</i> ¹³	<i>rivastigmine</i> ¹⁰	<i>galantamine</i> ⁸
toedieningswijze	oraal	oraal / transdermaal (pleister)	oraal (tablet of drank)
toedieningsfrequentie	1dd	oraal: 2dd transdermaal 1 per etmaal	2dd

Discussie. Het voordeel van donepezil is de éénmaaldaagse toediening, het voordeel van rivastigmine en galantamine is de beschikbaarheid van verschillende toedieningsvormen (maar moeten, met uitzondering van rivastigminepleister, tweemaaldaags worden toegepast). Er zijn

geen onderzoeken die aantonen dat de toedieningsvorm of -frequentie invloed heeft op klinische uitkomsten.

Conclusie. Het gebruiksgemak van donepezil, rivastigmine en galantamine is even groot.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van zowel de directe als indirecte vergelijkingen heeft donepezil vergelijkbare effecten op cognitie als galantamine en rivastigmine bij patiënten met matig tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. Kleine verschillen tussen de middelen zijn beperkt tot secundaire uitkomstmaten en zijn van onbekende klinische relevantie. Mogelijke kleine verschillen in ongunstige effecten zijn onvoldoende om een therapeutisch voordeel uit te spreken voor één van deze middelen. Aansluiting bij de geldende behandelrichtlijnen over medicamenteuze behandeling van dementie van de beroepsgroepen en de bijlage 2 voorwaarden blijven voor deze middelen onverminderd relevant.

Bij de behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype heeft donepezil een gelijke therapeutische waarde als rivastigmine en galantamine.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CG

4a Claim van de fabrikant

“(…) De studies hebben veel methodologische beperkingen met betrekking tot omvang, studieopzet, uitgangswaarden en vervolgduur en er is veel variatie in de gebruikte uitkomstmaten. (…) Verschillende recente systematische reviews, meta-analyses en richtlijnen komen op basis van de evidence tot dezelfde conclusies, namelijk dat er geen sprake is van klinisch relevante verschillen tussen donepezil, galantamine en rivastigmine. De afwezigheid van deze verschillen dient ook gezien te worden in het licht van de bescheiden werkzaamheid bij de ziekte van Alzheimer. Op groepsniveau zijn de effecten bescheiden en de waarde van deze middelen is dan ook met name gelegen in de goede respons die men bij individuele patiënten waarneemt. Donepezil heeft het voordeel dat er minder gastrointestinale bijwerkingen voorkomen dan bij met name galantamine. Galantamine heeft verder meer beperkingen in toepasbaarheid en heeft gezien de tweemaal daagse dosering een minder groot gebruiksgemak. Gezien de afwezigheid van klinische relevante verschillen in eigenschappen, is de therapeutische waarde van donepezil, galantamine en rivastigmine gelijk.”

4b Oordeel CG over de claim van de fabrikant

De therapeutische waarde van donepezil, rivastigmine en galantamine bij de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype is gelijk.

5. Literatuur

1. CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas. 2012. via www.fk.cvz.nl.
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. 6th ed. McGraw-Hill, 1997.
3. Hijdra A, Koudstaal PJ, Roos RAC, et al. Neurologie. tweede druk. Elsevier/Bunge Maarssen, 1999.
4. CBO. Richtlijn diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie. 2005. via <http://www.diliguide.nl/document/969/file/pdf/>.
5. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC, 2000.
6. RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid Dementie. 2013. via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/psychische-stoornissen/dementie/>.

7. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. 2004. via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
8. CBG. SPC galantamine (Reminyl). 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h29075.pdf>.
- 5 9. EMA. SPC memantine (Ebixa). 2012. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000463/WC500058763.pdf.
10. EMA. SPC rivastigmine (Exelon). 2013. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000169/WC500032598.pdf.
- 10 11. CVZ. Advisering nadere voorwaarden memantine (Ebixa). 2005. via http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/rapporten/2005/rpt0503+voorwaarden+memantine.pdf.
- 15 12. CVZ. Herbeoordeling memantine. 2007. via http://cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2007/cfh0704+memantine+ebixa.pdf.
13. CBG. SPC donepezilhydrochloride Aspen. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h109059.pdf>.
- 20 14. EMA. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's Disease and other dementias. 2008. via http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003562.pdf.
15. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1317-27.
- 25 16. Wilcock G, Howe I, Coles H, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20:777-89.
17. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3:211-25.
- 30 18. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005593.
19. Lockhart IA, Mitchell SA, Kelly S. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:389-403.
- 35 20. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2012;16:1-470.
- 40 21. Cumbo E. Differential effects of rivastigmine, galantamine and donepezil on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: 18-month, randomized, openlabel trial. *Prim Care Community Psychiatr* 2005;10:95-102.
22. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002;56:441-6.

23. Jones RW, Soininen H, Hager K, et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:58-67.

24. MHRA. Public Assessment Report Decentralised Procedure Donepezil. 2012. via <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con152638.pdf>.

25. CVZ. CFH-beoordeling galantamine. 2003. via http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2003/cfh0309+galantamine+reminyl.pdf.

26. NHG. NHG-standaard Dementie. 2012. via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-dementie>.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 24 juni 2013.

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

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten

5

Apotheekinkooprijzen

	<i>donepezil</i>	<i>rivastigmine</i>	<i>galantamine</i>
prijs*	<u>Niet bekend</u>	<u>6 mg capsule</u> <u>€ 0,20</u>	<u>24 mg capsule</u> <u>€ 0,30</u>
kosten per 28 dagen	<u>Niet bekend</u>	<u>€ 11,20</u>	<u>€ 16,80</u>

*Bron: medicijnkosten.nl. Op basis van maximale dosering.

Huidig CFH-advies van resp. rivastigmine en galantamine bij licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype:

- 10 Rivastigmine heeft bij een klein percentage van de lichte tot matig ernstige vorm (MMSE 10–26) van de ziekte van Alzheimer een bescheiden effect. Indien de behandeling aanslaat zal na zes maanden een verbetering of ten minste stabilisatie optreden van de cognitie, de instrumentele algemene dagelijkse activiteiten (IADL) en/of het globaal functioneren. Het mogelijke effect treedt
- 15 alleen op bij hoge dosering (6–12 mg per dag). Dosisgerelateerde bijwerkingen zijn een belangrijke reden voor staken van de therapie (tot ca. 30%). Indien na zes maanden, ondanks medicatie, een achteruitgang optreedt in òf de cognitie òf de IADL dient de behandeling te worden gestaakt. Behandeling dient geprotocolleerd te geschieden en onder verantwoording van een arts met ervaring met Alzheimer.
- 20 Galantamine heeft bij een klein percentage van de lichte tot matig ernstige vorm (MMSE 10–24) van de ziekte van Alzheimer een bescheiden effect. Indien de behandeling aanslaat zal na zes maanden een verbetering of minstens stabilisatie optreden van de cognitie, de instrumentele algemene dagelijkse activiteiten (IADL) en/of het globaal functioneren. Dosisgerelateerde bijwerkingen zijn een belangrijke reden voor staken van de therapie (bij $\leq 25\%$). Indien na zes
- 25 maanden ondanks medicatie een achteruitgang optreedt in òf de cognitie òf de IADL dient de behandeling te worden gestaakt. Behandeling dient geprotocolleerd te geschieden en onder verantwoording van een arts met ervaring met de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Vorstel nieuw FK-advies voor donepezil, rivastigmine, galantamine bij licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype

- 30 Bij patiënten met licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype kan medicamenteuze therapie met cholinesteraseremmers in symptomatisch opzicht bescheiden effectief zijn bij een klein deel van de patiëntenpopulatie. Er dient echter niet voorbij gegaan te worden aan niet-medicamenteuze behandelingen. Relatief veel patiënten staken de behandeling als gevolg van
- 35 bijwerkingen. Behandeling dient geprotocolleerd te geschieden onder verantwoording van een arts met ervaring met Alzheimer. Toepassing is gebonden aan strikte voorwaarden (waaronder start- en stopcriteria) zoals beschreven in de richtlijn van de beroepsgroep. Er kan geen voordeel worden uitgesproken voor de één van de beschikbare middelen (rivastigmine, galantamine of donepezil), noch kunnen op voorhand prognostische variabelen worden geïdentificeerd die gecorreleerd zijn
- 40 met de kans op respons.