



Legemiddelanmeldelse - Exelon

Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

Kolinesterasehemmeren Exelon (rivastigmin) har fått utvidet indikasjon til symptomatisk behandling av mild til moderat grad av demens ved idiopatisk Parkinsons sykdom (PDD). Dette er det første legemidlet som er godkjent ved denne tilstanden. Rivastigmin er fra tidligere godkjent til bruk ved symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

Effekten av rivastigmin ved PDD er beskjeden, men kan være av betydning for noen pasienter. Imidlertid er det per i dag ikke mulig å forutsi hvilke PDD-pasienter som vil ha nytte av rivastigminbehandling. Et stort antall pasienter kan derfor risikere å bli behandlet uten å ha effekt og med betydelige bivirkninger. På bakgrunn av den beskjedne effekten og risikoen for bivirkninger bør hver pasient nøye vurderes før behandling startes og reevalueres etter 3-måneders vedlikeholdsbehandling. Rivastigmin bør seponeres dersom den kliniske responsen eller tolerabiliteten er utilfredsstillende. Dette vil gjelde for de fleste pasienter ettersom bare et mindretall responderer på behandlingen.

Den kliniske dokumentasjonen består hovedsakelig av en 6-måneders placebokontrollert studie (541 pasienter), og dessuten en 6-måneders ukontrollert oppfølgingsstudie med formål å vurdere sikkerhet og tolerabilitet (334 pasienter). Behandling med rivastigmin ga en beskjeden, men statistisk signifikant bedring i kognitive funksjoner, daglige aktiviteter, adferdsmessige symptom og i den helhetlige vurdering av demensen. Effekten var i samme størrelsesorden som effekten ved Alzheimers demens. I den helhetlige vurderingen av demensen ble moderat til vesentlig bedre kliniske effekt bare sett hos 19,8 % av rivastigminbehandlede mot 14,5 % av pasienter på placebo (narremedisin); hvilket gir knappe 5 % flere pasienter med god effekt av rivastigmin enn av placebo. På den annen side ble moderat til alvorlig forverring sett hos 13 % av rivastigminbehandlede mot 23,1% av pasienter på placebo. PDD-pasienter med moderat grad av demens samt PDD-pasienter med visuelle hallusinasjoner, kan ha noe større nytte av behandling med rivastigmin. Effekt av fast vedlikeholdsdosering utover to måneder er ikke undersøkt. Vanlige bivirkninger er kvalme, oppkast og forverring av symptomer på Parkinsons sykdom.

Produsenten har forpliktet seg til å gjøre ytterligere analyser av eksisterende data for om mulig å finne prognostiske faktorer for å identifisere respondere før behandling starter. Tilsvarende skal også gjøres i forbindelse med en langvarig sikkerhetsstudie med hovedfokus på PD-symptomer, som produsenten har forpliktet seg til å gjøre.

Indikasjoner:

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

Tilleggsindikasjon: Symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom.

Dosering

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av demens i tilknytning til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sikre riktig bruk av legemidlet, er tilgjengelig.

Den effektive vedlikeholdsdoseringen er 3-6 mg to ganger daglig og avhenger av individuell effekt og toleranse. Anbefalingene vedrørende dosetitrering i henhold til individuell toleranse bør følges nøye for å unngå bivirkninger. Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. Dersom hastigheten av forverring av demenssymptomer ikke endres i gunstig retning etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes.

For nærmere opplysninger om dosering, søk etter preparatomtalen for Exelon

www.legemiddelverket.no/preparatomtaler.

Klinisk effekt

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for godkjenningen består i hovedsak av en 24-ukers prospektiv, randomisert, multisenter-, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe studie samt en 24-ukers ukontrollert, åpen oppfølgingsstudie. I **hovedstudien** ble 541 pasienter med Parkinsons sykdom og demens (PDD) randomisert til behandling med enten rivastigmin (3-12mg/dag) eller placebo i forholdet 2:1. Optimal dose ble individuelt tilpasset i en 16-ukers titreringsperiode. Rivastigmin ble gitt i tillegg til ordinær medikamentell behandling av Parkinsons sykdom (PD). **Inklusjonskriterier:** Pasienter over 50 år av begge kjønn med idiopatisk PD diagnostisert i henhold til "UK Parkinson's Disease Society Brain Bank" og som oppfylte visse kriterier. Symptomer på demens skulle ha oppstått minst 2 år etter PD diagnosen, og PDD ble diagnostisert klinisk i henhold til DMS IV kriterier. MMSE¹ skår skulle være fra 10 til 24. Pasientsammensetningen i begge grupper gjenspeilte den generelle fordelingen av PDD-pasienter i befolkningen for øvrig: 87% var over 65 år og 65% var menn. **Ekksklusjonskriterier** var andre primære degenerative sykdommer, andre årsaker til demens enn PD, samt alvorlig depresjon. **Primære endepunkter** var kognitive funksjoner målt ved skår på ADAS-cog² og generell klinisk nytte av behandlingen (ADCS-CGIC³). **Sekundære endepunkter** var oppmerksomhet, språklige assosiasjoner, dagliglivets aktiviteter, adferd og sinnstilstand, visuospatial funksjon, og omsorgspersonens stressnivå.

Resultater, primære endepunkt: 410 av de 541 randomiserte pasientene fullførte studien. Frafallet var 27,3 % i rivastigmin- og 17,9 % i placebogruppen. Bivirkninger var hovedårsaken til frafallet i begge grupper. Når data fra alle pasienter, inkludert de som hadde avbrutt behandlingen, ble tatt med, oppnådde pasienter som fikk rivastigmin en bedring på gjennomsnittlig 2,1 poeng på ADAS-cog ved uke 24 i forhold til studiestart, mens pasienter på placebo var forverret med gjennomsnittlig 0,7 poeng. Forskjellen var statistisk signifikant både i uke 16 og i uke 24. Hvis man derimot ser på andelen pasienter som i løpet av studieperioden oppnådde en bedring på minst 4 poeng, som regnes som klinisk relevant på ADAS-cog, var dette 39 % i rivastigmingruppen og 29 % i placebogruppen og det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i uke 24 (p=0,07).

Den kliniske nytten (ADCS-CGIC) av behandling med rivastigmin var, når enhver bedring, både minimal, moderat og vesentlig, ble inkludert i analysen, statistisk signifikant i forhold til placebo i uke 16 og uke 24 (odds ratio fra 1,6 til 2,1). Behandlingseffekten holdt seg når det ble justert for varighet av PD og alvorlighetsgrad av motoriske symptom. Det må likevel påpekes at moderat til vesentlig bedre kliniske effekt bare ble sett hos 19,8 % av rivastigminbehandlede mot 14,5 % hos pasienter på placebo. På den annen side ble moderat til alvorlig forverring sett hos 13 % av rivastigminbehandlede mot 23,1% hos placebo (3).

Størrelsen av behandlingseffekten på begge de primære endepunktene var tilsvarende det som er sett i studier for Alzheimers demens. **Resultater, sekundære endepunkt:** De fleste sekundære endepunkt gikk i favør av rivastigmin og viste statistisk signifikant forskjell fra placebo.

En responderanalyse med hensyn til andelen klinisk relevante respondere viste ingen signifikant forskjell fra placebo. Subgruppeanalyser viste en større behandlingseffekt hos PD-pasienter med moderat grad av demens i forhold til mild grad. Tilsvarende ble en større effekt observert hos PD-pasienter med visuelle hallusinasjoner.

Hovedmålet med den 24-ukers prospektive, ukontrollerte, åpne **oppfølgingsstudien** var å evaluere sikkerhet og tolerabilitet av rivastigmin. Det var ikke planlagt statistiske analyser for å evaluere effekt.

Sikkerhetsdata: Bivirkningsprofilen var stort sett tilsvarende som sett ved bruk av rivastigmin ved Alzheimers demens (AD). De vanligste bivirkningene var kvalme (29% vs 11% for rivastigmin- og placebogruppen), oppkast (17% vs 2%) og skjelvinger (10% vs 4%), og var særlig fremtredende i dosetitreringsperioden. Ettersom kvalme og oppkast også er vanlige bivirkninger av dopaminerge legemidler mot PD, var det ønskelig å avklare om pasienter som fikk slike legemidler i tillegg til

¹MMSE Minimal Mental State Examination. Skala fra 0 (alvorlig sykdom) til 30 (normal). ²ADAS-cog Alzheimers's Disease Assessment Scale-cognition subscale. 11 ulike tester med skala fra 0 opp til 12. Totalt skår fra 0 (best) til 70. Klinisk relevant bedring ved 4 poengs reduksjon i forhold til utgangspunktet. ³ADCS-CGIC Alzheimers's Disease Cooperative Study –Clinican's Global Impression of Change. Legens helhetlige inntrykk av sykdomsendring vurdert i forhold til utgangspunktet. Skala fra 1 til 7 (markert forverring).

rivastigmin hadde flere slike bivirkninger. Ved å sammenligne studiene av AD og PDD ble det ikke sett tendens til at pasienter som også tok dopaminerge legemidler rapporterte mer kvalme og oppkast, eller hyppigere avbrøt studien på grunn av dette, enn pasienter som bare fikk rivastigmin. "Skjelving" var det vanligst rapporterte PD-symptomet som ble forverret av rivastigmin. I hovedstudien ble motoriske PD-symptomer vurdert ved skår på UPDRS⁴ og viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Det er mulig at denne testen ikke er sensitiv nok til å fange opp økt skjelving hos demente (4). Også andre PD-symptomer som bradykinesi, dyskinesi, forverring av PD, økt spyttsekresjon, unormal gange og muskulær stivhet, ble rapportert hyppigere i rivastigmingruppen enn i placebogruppen.

Søk etter preparatomtalen for ytterligere informasjon om sikkerheten ved behandling med Exelon.
www.legemiddelverket.no/preparatomtaler

⁴UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Skår fra 0-108 (alvorlig motoriske symptom).

Legemiddelfakta

ATC-kode: Antikolinesteraser, N06D A03

Virkestoff: rivastigmin

Legemiddelformer og styrker: Kapsel (hard) 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg. Mikstur (oppløsning) 2 mg/ml

Legemiddelfirma: "Novartis"

Dato for markedsføringstillatelse: 21.04. 2004 (sentral prosedyre)

Dato for indikasjonsutvidelsen: 28. 02. 2006 (sentral prosedyre)

Pris: Vedlikeholdsdosering med 2 kapsler á 3mg per dag: kr 10 741/år

Vedlikeholdsdosering med 2 kapsler á 6mg per dag: kr 10 943/år

Vedlikeholdsdosering med 2 x 1,5 ml mikstur per dag: kr 11 091/år

Refusjon: Exelon har ikke generell refusjon for indikasjonen demens i tilknytning til Parkinsons sykdom

Dokumentasjonsgrunnlag

Anmeldelsen er basert på innsendt dokumentasjon for indikasjonsutvidelsen i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU/EØS.

Litteratur

1. Søk etter preparatomtale for Exelon: www.legemiddelverket.no/preparatomtaler
http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame____1548.aspx
2. Extension of indication, Scientific Discussion i EU/EØS
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/exelon/exelon.htm>
3. Emre E, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP *at al.* Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351:2509-18.
4. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004747. DOI: 10.1002/14651858.CD004747.pub2
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD004747/frame.html>

Kontaktperson

Edel.Holene@legemiddelverket.no

Seniorrådgiver, dr. scient.

Avdeling for legemiddelbruk