

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ROTIGOTINA N04BC09 (NEUPRO®)

Presentata da Dott. Maurizio Melis – Direttore SC Neurologia e Stroke Unit – AO Brotzu Cagliari

In data giugno 2011

Per le seguenti motivazioni:

“migliore aderenza alla terapia, prevenzione di sovradosaggio accidentale, riduzione delle dosi giornaliere di levodopa”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il Morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa progressiva causata dalla perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra. E' caratterizzato da bradicinesia, rigidità, tremori a riposo e instabilità posturale. A questi sintomi si associano spesso disturbi psichiatrici come depressione e demenza, e con il passare del tempo conduce a grave invalidità con peggioramento della qualità della vita.

La prevalenza della malattia di Parkinson nei paesi industrializzati è di circa 1% nella popolazione con età superiore ai 60 anni; in Italia, secondo quanto pubblicato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, la prevalenza è del 2% negli abitanti con età >65 anni e vi sono 220.000 pazienti affetti da Parkinson.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Nelle fasi iniziali della malattia la terapia standard è costituita dalla levodopa che consente un buon controllo dei sintomi motori, ma che è associata ad una riduzione dell'efficacia nel tempo e alla comparsa di complicazioni motorie (discinesie, sindrome “on-off”). Possono essere usati anche inibitori delle MAO-B (selegilina e rasagilina) e agonisti dopaminergici (pergolide, bromocriptina, apomorfina, pramipexolo, ropinirolo). La scelta se iniziare il trattamento con levodopa o utilizzare un dopamino-agonista, così da ritardare la terapia con levodopa, è dibattuta pertanto la valutazione va fatta per ogni singolo paziente, a seconda delle sue caratteristiche.

Nelle fasi avanzate della malattia, alla levodopa vengono associati oltre che i farmaci citati sopra, anche gli inibitori delle COMT (tolcapone, entacapone).

Lo svantaggio di queste terapie è l'elevato numero di compresse/die che il paziente deve assumere, rendendo difficile l'aderenza alla terapia.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Malattia di Parkinson - Rotigotina è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa, ovvero nel corso della malattia, incluse le fasi tardive, quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto fine dose o fenomeni “on/off”).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Somministrazione

Viene applicato una volta al giorno. Il cerotto deve essere applicato ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Il cerotto rimane a contatto con la cute per 24 ore e viene successivamente sostituito da un cerotto nuovo, posizionato in un diverso sito di applicazione.

Malattia di Parkinson

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale: Una singola dose di 2 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 8 mg/24 h. In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 o 4 settimane, con dosi di 6 mg/24 h o 8 mg/24 h, rispettivamente. La dose massima è di 8 mg/24 h.

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata con presenza di fluttuazioni: Una singola dose di 4 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 16 mg/24 h. In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h o 6 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3–7 settimane, con dosi di 8 mg/24 h, fino ad un massimo di 16 mg/24 h.

Per dosi superiori a 8 mg/24 h, è possibile utilizzare cerotti multipli per ottenere la dose finale: ad es. si possono ottenere 10 mg/24 h combinando un cerotto da 6 mg/24 h e un cerotto da 4 mg/24 h.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Per il trattamento del morbo di Parkinson in fase iniziale sono stati condotti due studi randomizzati di fase III: uno a due bracci versus placebo (SP512) e uno a tre bracci versus placebo e verso ropinirolo (SP513); gli studi avevano un disegno simile. Sono stati arruolati pazienti con una diagnosi di Parkinson ≤ 5 anni, di età superiore a 30 anni, con almeno due dei seguenti sintomi di malattia: bradicinesia, tremori a riposo, rigidità, instabilità posturale; con punteggio di capacità motoria ≥ 10 /secondo la scala UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale, una scala di valutazione che misura diversi aspetti del morbo di Parkinson strutturata in 5 parti: umore e comportamento, attività quotidiane, capacità motorie, complicanze della terapia, stadiazione secondo Hoehn Yahr modificata). Sono stati esclusi i pazienti trattati con levodopa nei 28 gg antecedenti l'ingresso nello studio o trattati con levodopa per almeno 6 mesi. Dopo la fase di arruolamento i pazienti entravano nella fase di titolazione della dose a cui seguiva la fase di trattamento per 24 settimane; terminato il periodo di trattamento seguiva la fase di dose-escalaton. L'obiettivo primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento $\geq 20\%$ nella scala UPDRS parte II e III; endpoint secondari erano i cambiamenti nel punteggio UPDRS parte II-III-CGI, cambiamenti nella stadio Hoehn-Yahr, e qualità della vita secondo la scala Epworth. Lo studio SP512 ha arruolato 277 pazienti che sono stati randomizzati 2:1 a ricevere rotigotina transdermica (dosaggio medio 5,7 mg) o placebo: l'endpoint primario è stato raggiunto dal 48% nel gruppo rotigotina e dal 19% del gruppo placebo.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Lo Studio SP513 ha randomizzato 561 pazienti a ricevere rotigotina (215 pz, di questi il 92% ha assunto il dosaggio massimo di 8 mg) ropinirolo (228 pz; dosaggio massimo 24 mg per il 26% dei pazienti) o placebo (118 pz). In questo studio il trattamento con rotigotina è risultato maggiormente efficace rispetto al placebo (miglioramento $\geq 20\%$ nella scala UPDRS parte II e III raggiunto nel 52% gruppo rotigotina vs il 30% gruppo placebo) ma non è risultato non-inferiore rispetto al trattamento con ropinirolo (miglioramento $\geq 20\%$ nella scala UPDRS parte II e III raggiunto nel 68%; margine di non inferiorità era del 15%). L'EMA precisa che i risultati ottenuti con ropinirolo sono stati migliori del previsto probabilmente perché quasi un terzo dei pazienti (26%) ha ricevuto una dose di ropinirolo (24 mg/die) superiore a quanto riportato in letteratura.

Poiché la durata del trattamento con rotigotina e ropinirolo è stata diversa (33 settimane e 24 settimane rispettivamente), è stata effettuata un'analisi post-hoc che ha confrontato il sottogruppo di pazienti che assumeva ≤ 12 mg di ropinirolo con il sottogruppo che assumeva ≤ 8 mg di rotigotina, considerando solo le prime 24 settimane di trattamento: in questo caso la riduzione del punteggio dal basale della scala UPDRS è stato di -9 per il gruppo ropinirolo e di -8,4 per il gruppo rotigotina. Questa analisi è stata comunque considerata dagli autori come puramente esplorativa.

E' stata effettuata un'estensione dei due studi in aperto per valutare l'efficacia a lungo termine della rotigotina: a 12 mesi la percentuale di risposta era del 49% nel gruppo rotigotina, del 45% nel gruppo placebo e del 67% nel gruppo ropinirolo.

Per il trattamento del morbo di Parkinson in fase avanzata in associazione a levodopa sono stati presentati due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, di Fase III, uno a due bracci verso placebo (SP650) e uno a tre bracci verso placebo e verso pramipexolo (SP515), dal disegno simile.

Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di Parkinson idiopatico da almeno 3 anni, stadio secondo Hohen-Yehr tra II e IV sia in fase on che in fase off, assumevano una dose stabile di levodopa di almeno 200 mg/die (SP650) o 300 mg/die (SP515) per almeno 28 gg presedenti l'ingresso nello studio, e i sintomi della malattia non erano adeguatamente controllati secondo gli sperimentatori, avevano un periodo di "off" di $\geq 2,5$ ore/die.

I pazienti dovevano registrare su un diario il tempo trascorso in stato "off", "on senza problemi di discinesia", "on con problemi di discinesia", le ore di sonno e l'assunzione di farmaci anti-parkinson.

L'endpoint primario era la % di pazienti responders, ossia i pazienti con una diminuzione $\geq 30\%$ del tempo in "off"; endpoints secondari erano il cambiamento nella scala UPDRS parte II-III-IV, nella impressione clinica globale, nel Parkinson Disease Questionnaire (SP515), EuroQoL (SP650).

Studio SP650: 351 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o rotigotina 8 mg/die o rotigotina 12 mg/die; dopo la fase di titolazione (5 settimane), seguiva la fase di trattamento e valutazione dell'efficacia (24 settimane). L'endpoint primario è stato raggiunto nel 34%, 57% e 55% dei pazienti rispettivamente; la riduzione del tempo trascorso in fase di off è stata di 0,9 h, 2,7 h e 2,1 h rispettivamente.

Studio SP515: 506 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, rotigotina (dose massima 16 mg) o pramipexolo (sino a 4,5 mg/die); la fase di titolazione è durata 7 settimane mentre la fase di trattamento e valutazione dell'efficacia è stata di 17 settimane.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La rotigotina si è mostrata superiore al placebo rispetto alla percentuale di pazienti con una diminuzione $\geq 30\%$ del tempo in "off" (60% vs 35%), ma non è risultata non inferiore rispetto al pramipexolo (67% di responders).

Il tempo trascorso in stato di "off" è diminuito di 2,5 ore con la rotigotina, 2,8 ore con pramipexolo e 0,9 ore con il placebo.

Nella scientific discussion dell'EMA viene fatto notare come la non inferiorità rispetto al pramipexolo non è stata dimostrata nella percentuale di responders perché il margine di non inferiorità era troppo alto; viene precisato che invece considerando la riduzione assoluta del tempo trascorso in "off" (endpoint primario negli studi condotti negli USA) la non inferiorità è stata dimostrata (margine 1,2 ore; CI95% : -0.91; 0.21).

Due studi di supporto di fase IIIb, condotti su pazienti in fase avanzata di malattia, hanno valutato il passaggio da un trattamento con un'agonista della dopamina orale a rotigotina (SP824) e l'effetto della rotigotina sui disturbi del sonno e sui problemi motori al risveglio (SP826). Nello studio SP824 non vi è stata alcuna perdita di efficacia o peggioramento del sonno con il passaggio alla rotigotina.

Nello studio SP826, il trattamento con rotigotina 16 mg/die ha portato miglioramenti della funzione motoria al risveglio e dei disturbi del sonno, con miglioramenti della CGI (impressione clinica globale), del PGI (impressione globale del paziente) e del PDQ-8 (versione ridotta del questionario sulla malattia di Parkinson).

I risultati di questi due studi non sono stati considerati dall'EMA come conclusivi nell'affermare una reale efficacia della rotigotina nel migliorare i disturbi del sonno.

Lo studio RECOVER, di Fase IIIb a due bracci, randomizzato in doppio cieco, ha studiato 287 pazienti che sono stati randomizzati 2:1 a ricevere rotigotina (dose massima 16 mg/die) o placebo. La fase di titolazione è durata da 1 a 8 settimane, seguita da 4 settimane di trattamento. Obiettivi primari erano la valutazione della funzione motoria al risveglio (valutata con UPDRS-Parte III) e dei disturbi del sonno (misurati con la versione modificata della Parkinson Disease Sleep Scale, PASS-2): nel braccio rotigotina la riduzione della UPDRS-Parte III è stata di -7 vs -3,9 con placebo, mentre la riduzione del punteggio della scala PASS-2 è stata di -5,9 vs -1,9 con placebo.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi clinici non hanno dimostrato una non inferiorità del farmaco rispetto ai trattamenti standard, anche se l'EMA riconosce alcune criticità rispetto alla condotta degli studi e precisa che comunque visto che il trattamento e la dose vengono aggiustate fino al controllo dei sintomi, non esiste il rischio che al paziente non sia somministrato il miglior trattamento disponibile.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La rotigotina è un'agonista della dopamina non ergolinico, con affinità decrescente per i recettori D3, D2 e D1.

Il farmaco si è dimostrato più efficace del placebo, mentre non ha dimostrato la non inferiorità rispetto ai trattamenti disponibili per nessuna delle indicazioni approvate.

Il vantaggio è costituito dalla modalità di somministrazione che consente una maggior compliance, in pazienti che per le loro caratteristiche hanno difficoltà ad aderire ad una terapia orale, soprattutto in caso di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

somministrazione del farmaco più volte al giorno e che spesso presentano difficoltà di deglutizione. Inoltre la forma transdermica determina un rilascio costante del farmaco senza fluttuazioni plasmatiche.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Sia Neupro che i farmaci attualmente in uso sono in classe A.

FARMACO	COSTO/UT	DOSE/DIE	COSTO/DIE
Rotigotina 8 mg (Neupro®)	€ 6,04 [§]	8 mg (fase iniziale)* 16 mg (fase avanzata)*	€ 6,04 € 12,08
Pramipexolo (Mirapexin®) cp 3,15 (=4,5 mg sale) mg RP	€ 4,46 [§]	3,15 mg base (=4,5 mg sale*)	€ 4,46
Ropinirolo cpr 8 mg RP	€ 2,04 [§]	24 mg*	€ 6,12

* dose massima

§ prezzo al pubblico da Farmadati novembre 2011

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

con nota limitativa *“esclusivamente in pazienti già in trattamento che non possono adeguatamente aderire ad una terapia orale”*.

9. MOTIVAZIONI

Gli studi clinici non hanno dimostrato una non inferiorità del farmaco rispetto ai trattamenti standard, unico vantaggio di rotigotina è la via di somministrazione transdermica che consente un rilascio costante di farmaco nel tempo, consentendo una completa adesione alla terapia anche nei pazienti con disfagia.

Per quanto sopra riportato la Commissione approva l'inserimento della rotigotina in PTR, per garantire comunque una opzione terapeutica ai pazienti con Parkinson in stadio avanzato.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Neupro® Caratteristiche del prodotto
2. Neupro® EMEA Assessment report
3. NICE Parkinson's disease June 2006
4. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità
<http://www.epicentro.iss.it/problemi/parkinson/epid.asp>
5. Jankovic J et al. Arch Neurology 2007;64:676-682.
6. Watts R.L. et al - Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease - NEUROLOGY 2007;68:272-276
7. Giladi N et al. Rotigotine Transdermal Patch in Early Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study Versus Placebo and Ropinirole Movement Disorder 2007; 22:2398-2404.
8. Le Witt P et al. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system PREFER Study - Neurology 2007;68: 1262-1267
9. Poewe W et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial - Lancet Neurol 2007;6: 513-520
10. Trenkwalder C. et al - Rotigotine Effects on Early Morning Motor Function and Sleep in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study (RECOVER) – Movement Disorders, Vol. 26, No. 1, 2011