

*Rapport*

## **CFH-rapport**

### **melatonine (Circadin®), herbeoordeling**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 15 december 2008

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

28101690

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

K Schutte

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8720

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

## Inhoud:

<i>pag.</i>	Samenvatting
1	1. Achtergrond
2	2. Motivatie herbeoordeling
2	3. Uitgangspunten herbeoordeling
3	4. Overwegingen therapeutische waarde
3	4.a. Nieuwe onderzoeken/gegevens over Circadin
7	4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens
7	5. Eindconclusie
7	6. Literatuur

## Samenvatting

- Melatonine** De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een herbeoordeling uitgevoerd van de therapeutische waarde van melatonine met gereguleerde afgifte (Circadin®). Melatonine met gereguleerde afgifte is bestemd voor monotherapie bij patiënten van 55 jaar en ouder voor kortdurende behandeling van primaire insomnie die wordt gekenmerkt door een slechte slaapkwaliteit. Aanleiding voor deze herbeoordeling is een verzoek van fabrikant Nycomed.
- Eerder oordeel CFH** De CFH heeft melatonine met gereguleerde afgifte eerder beoordeeld in juni 2008 (CFH-rapport 08/15, 23 juni). De commissie concludeerde toen dat Circadin een therapeutische minderwaarde heeft bij de kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnie.
- Claim fabrikant** De fabrikant is het niet met het oordeel van de CFH eens en verzoekt om voor Circadin een therapeutische gelijkwaarde uit te spreken. De fabrikant claimt dat het geobserveerde verschil in werkzaamheid tussen Circadin en zolpidem tesamen met aanwijzingen voor een beter veiligheidsprofiel niet voldoende is om tot een minderwaarde voor Circadin te concluderen. De fabrikant baseert zich hierbij onder andere op een publicatie, die tijdens de eerste beoordeling nog niet voorhanden was.
- Beoordeling nieuwe gegevens** De CFH heeft zich in de herbeoordeling op deze nieuwe gegevens gericht. Het betreft hier een artikel van Otmani, 2008. Uit dit onderzoek blijkt dat Circadin bij gezonde vrijwilligers geen acute effecten heeft op psychomotorische functies, herinnering en rijvaardigheid en zolpidem wel. De commissie hecht meer waarde aan de indirecte vergelijking van de klinische gegevens die in de eerste beoordeling is meegenomen. Er zijn verder geen redenen om aan te nemen dat het substantiële verschil in werkzaamheid, die in de indirecte vergelijking naar voren komt, verklaard kan worden door gebruik van een relatief hoge dosering zolpidem.
- Eindconclusie** De commissie blijft dan ook bij haar oordeel dat Circadin een therapeutische minderwaarde heeft.

## 1. Achtergrond

**Verzoek fabrikant** De fabrikant Nycomed heeft een dossier ingediend voor herbeoordeling van de therapeutische waarde van melatonine met gereguleerde afgifte (Circadin®). Nycomed verzoekt om melatonine met gereguleerde afgifte (Circadin®) als gelijkwaardig aan zolpidem te beoordelen.

**Eerder oordeel CFH** De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een eerdere (=eerste) beoordeling van melatonine met gereguleerde afgifte (Circadin®) uitgebracht in juni 2008 (CFH-rapport 08/15, 23 juni). De CFH concludeerde toen dat Circadin een therapeutische minderwaarde heeft bij de kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia. Deze conclusie was gebaseerd op het oordeel dat in een indirecte vergelijking Circadin als substantieel minder werkzaam naar voren kwam als zolpidem 10 mg.

In het Farmacotherapeutisch rapport en het CFH-advies dat is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert de commissie richting voorschrijvers de volgende plaats in de behandeling: "De werkzaamheid van melatonine met verlengde afgifte bij patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnia is beperkt en is in een indirecte vergelijking geringer dan die van de benzodiazepinereceptor-agonisten zoals zolpidem. De CFH ziet geen plaats voor gebruik van melatonine met verlengde afgifte bij deze indicatie."

## 2. Motivatie herbeoordeling

### *Claim van de fabrikant*

De claim van de fabrikant is dat het geobserveerde verschil in werkzaamheid tesamen met aanwijzingen voor een beter veiligheidsprofiel van Circadin ten opzichte van zolpidem niet voldoende zijn om een minderwaarde voor Circadin te concluderen.

### *Argumenten van de fabrikant*

De claim wordt onderverdeeld in 3 punten:

- het geobserveerde verschil in werkzaamheid tussen Circadin 2 mg en zolpidem 10 mg is in een indirecte vergelijking onvoldoende om een minderwaarde te concluderen. Een rol daarbij speelt dat vergeleken is met een voor ouderen relatief hoge dosering zolpidem.
- Circadin is geregistreerd bij een specifieke leeftijdsgroep van 55 jaar en ouder. In een nieuwe studie komen aanwijzingen voor een beter veiligheidsprofiel van Circadin ten opzichte van zolpidem naar voren.
- in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt aan benzodiazepine-agonisten maar een beperkte plaats toegekend, vanwege de problematiek na langdurig gebruik. De fabrikant suggereert dat Circadin hier een oplossing zou kunnen betekenen vanwege het ontbreken van rebound-insomnia, onttrekkings- en ontweningsverschijnselen en het een positieve nawerking de volgende dag laat zien.

De fabrikant baseert zijn claims voor een deel op nieuwe gegevens die tijdens de eerste beoordeling van Circadin nog niet voorhanden waren of die toen niet zijn gebruikt. Dit betreft in de eerste plaats de nieuwe studie over het betere veiligheidsprofiel. In de tweede plaats gaat het om de rol die de gebruikte dosering van zolpidem speelt waarmee Circadin indirect is vergeleken in samenhang met de grootte van het geobserveerde verschil in werkzaamheid. Daarnaast herhaalt de fabrikant argumenten en gegevens uit de eerste beoordeling zonder dit met nieuwe gegevens te onderbouwen. Het betreft de specifieke leeftijdsgroep waarvoor Circadin is geregistreerd en de ingeperkte plaats die in het Farmacotherapeutisch Kompas aan benzodiazepine-agonisten is toegekend.

## 3. Uitgangspunten herbeoordeling

### *Werkwijze*

In deze herbeoordeling richt de CFH zich op de therapeutische waarde van Circadin. Hiervoor wordt alleen ingegaan op de nieuwe gegevens die de fabrikant heeft ingebracht en de claims die deze nieuwe gegevens ondersteunen. Het gaat om:

### *Nieuwe gegevens*

- het artikel van **Otmani S et al., 2008** en

- de Nederlandse en de Amerikaanse 1b-tekst van zolpidem.

Hieronder geven we kort aan hoe in deze beoordeling werkzaamheid en effectiviteit voor slapeloosheid zijn gedefinieerd.

#### ***Uitkomst-parameters***

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

## **4. Overwegingen therapeutische waarde**

### ***4.a. Nieuwe onderzoeken/gegevens over Circadin***

Hieronder bespreken we de nieuwe gegevens die de fabrikant heeft ingebracht en de claims die deze nieuwe gegevens ondersteunen: het artikel van **Otmani S et al., 2008** en de Nederlandse en de Amerikaanse 1b-teksten van zolpidem.

#### ***Otmani***

**Otmani S et al., 2008** onderzochten in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde cross-over studie bij 16 gezonde vrijwilligers van 55-65 (gemiddeld 59) jaar de effecten na toediening van zolpidem 10 mg, Circadin® 2 mg, de combinatie van beide middelen en placebo op psychomotorische functies, geheugen en de rijvaardigheid op verschillende tijdstippen na inname. De studie bevat geen informatie over de aanwezigheid van eventuele slaapproblemen van deze vrijwilligers. Elke behandelperiode duurde 2 dage; daartussen was een medicatievrije periode van 2-10 dagen ingelast. De medicatie werd op dag 1 tijdens het avondeten om 20.00 uur ingenomen. Cognitieve testen werden 1, 4, 12,5 en 15 uur na inname van de medicatie uitgevoerd; een geheugentest 2 en 12,5 uur na inname; een test op de handmotoriek 1, 4, 12,5 en 15 uur na inname; een verkeerssimulatietest 2 en 13 uur na inname. De uitkomst van de testen werd vergeleken met de testuitkomst gemeten voor

inname van de medicatie.

De uitkomst. Circadin alleen bleek geen statistisch significant effect op de testen te hebben. Zolpidem gaf 1 en 4 uur na inname een statistisch significante verslechtering van de geheugentesten evenals 2 en 12,5 uur na inname op de geheugentest. In de rijvaardigheidstest bleek zolpidem 2 uur na inname statistisch significant meer botsingen te veroorzaken en bleef een dergelijk effect na inname van Circadin uit. De combinatie van Circadin met zolpidem leek het effect van zolpidem in alle testen verder te versterken. De uitkomst van deze studie bevestigt het beeld van 10 mg zolpidem, zoals dat naar voren is gekomen in andere studies (Verster, 2002; Volkert, 2000, Hindmarch, 2001) nl dat het reactievermogen en de rijvaardigheid tot 4 uur na inname is verminderd, maar dat het geen invloed heeft op het functioneren de volgende dag. De conclusie is dat Circadin geen acute effecten heeft op psychomotorische functies, herinnering en rijvaardigheid en zolpidem wel.

***Claim fabrikant  
Veiligheid bij  
ouderen***

De fabrikant voert aan dat bij ouderen ook acute sedatie door een slaapmiddel ongewenst is om de kans op vallen bij toiletgang 's nachts te minimaliseren. In de direct vergelijkende studie van Otmani bij 55 jaar en ouder is daarom het geconstateerde verschil in acute motorische effecten van belang.

***Oordeel CFH***

De CFH meent dat deze studie van Otmani et al., 2008 geen gevolgen heeft voor haar eindoordeel omdat het hier niet gaat om een fase III onderzoek bij oudere patiënten met slaapklachten, maar om een onderzoek bij gezonde vrijwilligers. Deze studie bevestigt wel het in de eerste beoordeling opgenomen gestelde dat uit onderzoek (vooral bij gezonde vrijwilligers) blijkt, dat benzodiazepinereceptor-agonisten vaak de alertheid en motorische vaardigheid ongunstig beïnvloeden; ook de rijvaardigheid kan daardoor nadelig worden beïnvloed. Ouderen zijn hier vaak extra gevoelig voor. Verder is deze studie ook een bevestiging van de conclusie uit de eerste beoordeling dat er tussen zolpidem 10 mg en Circadin geen tot weinig verschil is in een motorische nawerking de volgende dag.

De CFH vindt dat het onderzoek van Otmani et al., 2008 een onvoldoende weergave is van de klinische praktijk. Zij hecht meer waarde aan de indirecte vergelijking van de klinische gegevens die in de eerste beoordeling is meegenomen. De commissie baseert dit oordeel op methodologische bezwaren tegen de opzet van het onderzoek van Otmani et al., 2008: het gaat om een onderzoek bij gezonde vrijwilligers, die waarschijnlijk geen slaapklachten hadden. Ook het feit dat zolpidem en Circadin in dit onderzoek al om 20.00 uur tijdens het avondeten werden ingenomen is geen spiegeling van de klinische praktijk. In de Amerikaanse 1b-tekst wordt er voor gewaarschuwd dat zolpidem niet tijdens of direct na een maaltijd mag worden ingenomen; het duurt dan langer voordat de werking intreedt. Een andere beperking van deze studie is

dat alleen naar de effecten na een eenmalige inname is gekeken.

De CFH blijft daarom bij haar oordeel uit de eerste beoordeling: in tegenstelling tot de benzodiazepinereceptor-agonisten zijn er voor melatonine met verlengde afgifte geen aanwijzingen voor het optreden van een nawerking de volgende dag, of voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen of rebound slapeloosheid. Dit (vermeende) voordeel is echter niet in direct vergelijkend klinisch onderzoek aangetoond of via een indirecte vergelijking voldoende aannemelijk gemaakt. In een indirecte vergelijking van een klinische studie met een vergelijkbare studie-opzet zijn er geen aanwijzingen voor een substantieel verschil in nawerking de volgende dag tussen melatonine en (voor de leeftijdsgroep relatief hoog gedoseerd) zolpidem.

***Dosering zolpidem in registratie-teksten***

De **Nederlandse en Amerikaanse 1b-tekst van zolpidem** zijn in de eerste beoordeling niet expliciet aan de orde geweest. In deze 1b-teksten is de dosering voor volwassenen 10 mg voor het slapen gaan. Bij oudere of verzwakte patiënten wordt een dosering van 5 mg zolpidem aangeraden. Onder waarschuwen/voorzorgen komt met name in de Amerikaanse tekst naar voren dat bij ouderen een lagere dosering van belang is omdat bij 10 mg meer motorische en cognitief bijwerkingen zijn gemeld en er een toegenomen gevoeligheid is dan bij een lagere dosering zolpidem.

***Claim fabrikant: door hogere dosis: grotere werkzaamheid bij ouderen***

De fabrikant voert aan dat bij ouderen de gemaakte indirecte vergelijking met 10 mg zolpidem een vertekend beeld geeft, omdat verwacht mag worden dat deze meer effect op de slaap heeft dan de bij ouderen geadviseerde 5 mg zolpidem, met name omdat in de 1b-teksten staat dat de kinetiek van zolpidem lineair is. De fabrikant meent dat het percentage responders in de studies met Circadin wel enigszins lager lijkt dan in de studie met zolpidem, maar suggereert dat het aan het placebo-effect ligt.

***Oordeel CFH***

Als leeftijd waarop iemand als oudere wordt getypeerd, wordt in de regel 65 jaar aangehouden. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de Neurim Villa studie was 68 jaar. Dit betekent dat voor een groot deel van de patiënten een lagere dosering van 5 mg zolpidem te prefereren was geweest. In geen van de 1b-teksten komt echter naar voren dat bij ouderen dosisverhoging van zolpidem naar 10 mg gepaard gaat met een substantieel grotere werkzaamheid op de slaap. In de Nederlandse 1b-tekst staat bovendien dat het therapeutische plasmaniveau van zolpidem ligt tussen 80 en 200 ng/ml. Dit brede therapeutische plasmaniveau wijst erop dat dosisverhoging door de lineaire kinetiek wel gepaard gaat met een hogere plasmaspiegel, maar niet met een substantieel groter effect op de slaap (de farmacodynamiek is geen lineaire functie van de farmacokinetiek). Wel is er kans op meer ongewenste bijwerkingen.



***Grote relatieve verschillen in werkzaamheid***

Verder is de CFH van mening dat uit de indirecte vergelijking van Circadin 2 mg met zolpidem 10 mg gecorrigeerd voor placebo een substantieel verschil in werkzaamheid naar voren komt. Gemeten op de primaire parameter van de Neurim VII studie, nl de kwaliteit van de slaap, lijkt het effect van zolpidem ten opzichte van de placebo-arm in de Neurim VIIIa studie substantieel groter. Het gaat om een absoluut verschil van -13 mm op de VAS voor zolpidem vergeleken met -6 mm voor melatonine met verlengde afgifte. Relatief vergeleken is het effect van zolpidem op de kwaliteit van de slaap meer dan 100% groter het effect van Circadin, beide gecorrigeerd voor placebo. Hetzelfde geldt voor de primaire parameter uit de Neurim IX-studie, nl de gecombineerde respons op slaapkwaliteit en het effect op het functioneren/de alertheid de volgende dag (QOS + BFW). Het absolute verschil ten opzichte van de placebo-arm op dit eindpunt is 29,5% voor zolpidem 10 mg vergeleken met 11 % voor melatonine met verlengde afgifte in Neurim IX en 20% in de Neurim VII. Ook het effect op de slaaplatentie lijkt van zolpidem substantieel groter dan voor melatonine (in Neurim IX), nl ten opzichte van placebo een absoluut verschil van resp -17,3 min en -8,8 min. (zie tabel 1 voor een overzicht). In 'non-inferiority' wordt vaak een marge van bv 15 procent gehanteerd. Voor de eindparameters in de Neurimstudies vallen de verschillen niet binnen een dergelijke marge. Het effect van zolpidem op alle beschreven eindparameters is in een relatieve vergelijking meer dan 100% groter dan het gemiddeld genomen effect van Circadin, beide gecorrigeerd voor placebo. Concluderend is de CFH van mening dat het effect van zolpidem in de indirecte klinische vergelijking substantieel groter is. Zij acht het niet aannemelijk dat dit verschil kan worden toegeschreven aan een mogelijk groter effect door het gebruik van 10 mg voor een deel van de populatie die op 5 mg was aangewezen.

*Tabel 1.* Overzicht van de absolute verschillen tov placebo op eindparameters in de gerandomiseerde dubbelblinde pivotal studies van melatonine met verlengde afgifte en de Neurim VIIIa studie van zolpidem, gebruikt voor de indirecte vergelijking

	Zolpidem in Neurim VIIIa	Circadin in Neurim VII	Circadin in Neurim IX
Slaapkwaliteit (LSEQ- QOS) (mm)	-13	-6	-4,4
Responders* QOS + BFW (%)	29,5%	20%	11%
Kwaliteit van de nacht in slaapdagboek(QON)	0,5	0,4	0,1
Slaaplatentie (min)	-17,3		-8,8

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

#### **4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens**

De CFH vindt dat het onderzoek van Otmani et al., 2008 een onvoldoende weergave is van de klinische praktijk. Het betreft niet een fase III onderzoek bij oudere patiënten met slaapklachten, maar een onderzoek bij gezonde vrijwilligers. De commissie hecht meer waarde aan de indirecte vergelijking van de klinische gegevens die in de eerste beoordeling is meegenomen.

De CFH blijft bij haar oordeel dat in de indirecte vergelijking van onderzoeken met een vergelijkbare studie-opzet van melatonine met verlengde afgifte en zolpidem melatonine met verlengde afgifte (2 mg) substantieel minder werkzaam was dan zolpidem (10 mg). Er zijn geen redenen om aan te nemen dat dit verschil in werkzaamheid kan worden toegeschreven aan een mogelijk groter effect door het gebruik van 10 mg zolpidem voor een deel van de populatie die op 5 mg was aangewezen.

## **5. Eindconclusie**

De commissie blijft bij haar oordeel dat Circadin een therapeutische minderwaarde heeft bij de kortdurende behandeling van patiënten van 55 jaar en ouder met primaire insomnie. Het CFH-advies zal niet worden aangepast.

## **6. Literatuur**

- Farmacotherapeutisch rapport melatonine (Circadin®). Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 08/15, 23 juni 2008.
- Otmani S, Demazières A, Staner C et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008; onlinpublicatie ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)) DOI: 10.1002/hup.980.

-aanhangsel 1 b-tekst zolpidem.-

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Dr. M. van der Graaff