

Věc: Vyjádření Výboru Extrapyramidové sekce ČNS ČLS JEP ke klinickému použití rotigotinu a (dalších) dopaminových agonistů (ropinirol, pramipexol) v léčbě středně těžkého až těžkého idiopatického syndromu neklidných nohou (RLS).

Č. objednávky: 2020-5-2020/S/0078/5/CAU Sp. Zn. SUKLS45597/2014

Na základě žádosti SÚKL, datované 23. 4. 2020, připravil Výbor Výboru Extrapyramidové sekce České neurologické společnosti (ČNS) ČLS JEP.

1. Jakým způsobem (včetně uvedení kvantifikace) je v klinické praxi (v České republice) u středně těžkého až těžkého idiopatického syndromu neklidných nohou (RLS) posuzována klinická významnost léčby?

Klinická významnost léčby RLS (tedy klinicky významné zlepšení), se posuzuje dle parametrů, které zmiňuje samotná žádost SÚKL. Jde o škálu IRLS, škálu CGI-I, případně další škály hodnotící obecně kvalitu života nebo spánku. Zdůrazňujeme, že IRLS parametr je obvykle primárním parametrem účinnosti, dle něhož je možné vyhodnotit změnu závažnosti symptomů, když změna nad 6 bodů proti placebo se má za klinicky významnou. Konkrétně CGI-I parametr je proti IRLS parametru více popisným parametrem s menším rozlišením.

2. Používají se léčivé přípravky s obsahem rotigotinu v indikaci středně těžkého až těžkého idiopatického RLS ve stejné linii léčby jako léčivé přípravky s obsahem ropinirolu a pramipexolu? Je postavení léčivých přípravků s obsahem ropinirolu, pramipexolu a rotigotinu v klinické praxi obdobné? Resp. můžete se vyjádřit, na základě jakých okolností nebo charakteristik je pro indikované pacienty volena buď terapie rotigotinem, nebo naopak ropinirolem či pramipexolem?

Uvedené léčivé přípravky se používají ve stejné linii léčby, nicméně rotigotin lze považovat za účinnější alternativu z níže uvedených důvodů.

Zde odkazujeme na vyjádření ČNS z prosince 2019, na které se k odkazujete i Vy v uvedeném k vašim dotazům č. 2 a 3 (viz výše), konkrétně uvádíme:

„V souvislosti s diskusí o úhradě Neupro upozorňujeme na výsadní klinický význam rotigotinu v léčbě RLS, který je založen na dvou specifikách léčení RLS agonisty dopaminu: 1) nutnost používat nízké dávky (vyšší dávky zvyšují pravděpodobnost augmentace) a 2) vznik augmentace.

Ad 1) Rotigotin na rozdíl od ostatních agonistů dopaminu používaných v léčbě RLS (pramipexol, ropinirol) pokryje celých 24 hodin i bez zvýšeného rizika augmentace. Je to důležité u nemocných, kteří mají příznaky RLS většinu dne.

Ad 2) Rotigotin má malou míru rizika vzniku augmentace, z neergolinových dopaminergních léků nejmenší (7, 13). Lze jej také použít jako náhradní léčbu v případě, že augmentace vznikla při léčbě ropinirolem, pramipexolem nebo L-DOPA a uvedený lék se musí vysadit (12, 14, 16)“

3. Existuje vybraná skupina pacientů s diagnózou středně těžkého až těžkého idiopatického RLS, pro kterou jsou léčivé přípravky s obsahem rotigotinu nenahraditelné jinou terapií?

Nedá se uvažovat o nenahraditelnosti rotigotinu, s výjimkou malého počtu pacientů kteří by netolerovali nebo byli alergičtí na perorální dopa-agonisty. Rotigotin představuje podle vyjádření z 11.12.2019 menší riziko augmentace a tedy určitou výhodnost rotigotinu ve srovnání s perorálními dopa-agonisty.

4. Jaké je obvyklé dávkování rotigotinu v indikaci středně těžkého až těžkého idiopatického RLS v klinické praxi? Souhlasíte se stanovením obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD) rotigotinu v předmětné indikaci ve výši 2,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně?

Souhlasíme se stanovením ODTD rotigotinu v indikaci RLS ve výši 2mg, obvyklé dávkování je 1-3mg.

5. Jaké je obvyklé dávkování ropinirolu a pramipexolu v indikaci středně těžkého až těžkého idiopatického RLS v klinické praxi? Při jakých denních dávkách ropinirolu a pramipexolu jsou jejich terapeutické přínosy (účinnost) v předmětné indikaci srovnatelné s terapeutickými přínosy (účinností) rotigotinu?

Při srovnání dávkování ropinirolu, pramipexolu s rotigotinem nelze uvažovat o dávkách se srovnatelným přínosem, protože nebyly provedeny head-to-head dávkovací klinické studie, ale dá se místo toho používat pojem obvyklých denních dávek (0,4mg pramipexolu, 2mg ropinirolu, 2 mg rotigotinu).

6. Jaký je Váš odhad počtu pacientů léčených v indikaci středně těžkého až těžkého idiopatického RLS v ČR? Jaký je podíl pacientů, kterým by byl indikován pouze rotigotin, nikoli pramipexol nebo ropinirol (pokud se v klinické praxi mezi léčivými látkami odlišuje)?

Odhadujeme, že výskyt RLS v populaci je 5-10%, tedy více než 500 000 lidí. Diagnóza bývá stanovována podle dostupných údajů v méně než 10% pacientů (Cotter PE, O'Keeffe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(4):465-475). Se středně těžkým až těžkým RLS může léčit 5000 – 10 000 pacientů. Cca 20% pacientů je léčeno dopa-agonisty, specifická skupina pacientů vhodná pro terapii pouze rotigotinem (ve srovnání s perorálními dopa-agonisty) pravděpodobně neexistuje. Augmentace se dá řešit nejen převedením na rotigotin, je-li používán jiný dopa-agonista, ale i přidáním jiné terapie (tramadol, gabapentin), či eskalací dávky dopa-agonisty nebo obojím.

V Cochrane meta-analýze z roku 2011 (Scholtz, H. et al.: Dopamine agonists for treatment of restless legs syndrome (review). The Cochrane collaboration, 2011) rotigotin jako jediný z dopa-agonistů dosáhl zlepšení v IRLS alespoň o 6 bodů vs. placebo. Lze jej tedy podle tohoto přehledu považovat za účinnější než pramipexol a ropinirol.

Odborná společnost, která toto stanovisko vypracovala, deklaruje, že stanovisko je zpracováno s cílem zajistit pacientům nejlepší možnou lékařskou péči na základě nejnovějších vědeckých a praktických poznatků bez ovlivnění jakýmkoli zájmovými skupinami, stanovisko vyjadřuje nezávislý názor příslušné odborné společnosti.

Vypracováno 4. 5. 2020

Za Výbor Extrapiramidové sekce České neurologické společnosti ČLS JEP

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
předseda výboru

Členové výboru (abecedně):

MUDr. Martina Bočková, Ph.D.

MUDr. Hana Brožová, Ph.D.

MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.

Prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.