

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
14 februari 2008

Uw kenmerk  
----

Datum  
3 maart 2008

Ons kenmerk  
PAK/28017559

Behandeld door  
drs. F.W. de Groot

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 72

Onderwerp  
CFH-rapport 08/06: stiripentol (Diacomit®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 11 januari 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over stiripentol (Diacomit®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/06 dat als bijlage is toegevoegd.

Stiripentol (Diacomit®) harde capsules (250 en 500 mg) en poeder voor orale suspensie (250 en 500 mg) is een Europees aangewezen weesgeneesmiddel. Het is bestemd voor de behandeling van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEl/syndroom van Dravet) in combinatie met clobazam en valproïnezuur.

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee stiripentol (Diacomit®) onderling vervangbaar is en het middel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Bij de behandeling van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (syndroom van Dravet) als adjuvans in combinatie met clobazam en valproïnezuur heeft stiripentol een therapeutische meerwaarde. Er is ontheffing verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek. Naar verwachting bedragen de totale meerkosten van opname van stiripentol in het GVS 0,9 tot 3,9 miljoen euro op jaarbasis.

Het CVZ adviseert u om stiripentol op te nemen op bijlage 1B van het GVS aangezien er sprake is van een weesgeneesmiddel met een therapeutische meerwaarde.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/06**

### **stiripentol (Diacomit®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 februari 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***

28018063

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 87 50

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	stiripentol (Diacomit®)
2	2.a.1.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.2.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.3.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Standaarddosering
2	2.a.5.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.6.	Literatuur
2	2.b.1.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2.	Conclusie therapeutische waarde
3	2.c.1.	Beoordeling doelmatigheid
4	2.d.1.	Kostenconsequentieraming
4	2.d.2.	Conclusie kostenconsequentieraming
5	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 11 januari 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Diacomit®
3. Kostenconsequentieraming Diacomit®

## **1. Inleiding**

In de brief van 11 januari 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Diacomit®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. stiripentol (Diacomit®)

#### 2.a.1. Beoordeling opname in het GVS

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. Stiripentol (Diacomit®) is aangemerkt als weesgeneesmiddel. Het betreft het eerste middel dat geregistreerd is voor SMEI/syndroom van Dravet.

#### 2.a.2. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

**Gelijksoortig  
indicatiegebied**

Niet van toepassing.

**Gelijke  
toedieningsweg**

Niet van toepassing.

**Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie  
Klinische relevante  
verschillen in  
eigenschappen**

Niet van toepassing.

Niet van toepassing.

#### 2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Stiripentol (Diacomit®) is niet onderling vervangbaar.

#### 2.a.4. Standaarddosering

Niet van toepassing.

#### 2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee stiripentol (Diacomit®) onderling vervangbaar is en het middel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage IB dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

#### 2.a.6. Literatuur

Deze is reeds opgenomen in het Farmacotherapeutisch rapport.

### 2.b.

#### Therapeutische waardebeoordeling

##### 2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

Stiripentol is in onderzoek niet vergeleken met andere geneesmiddelen of andere behandelingen. Ook zijn van andere

anti-epileptica geen onderzoeken bekend met een vergelijkbare add on opzet bij patiënten met ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI/syndroom van Dravet), waardoor een indirecte vergelijking mogelijk zou zijn. Van toevoeging van stiripentol aan een niet werkzame behandeling met clobazam en valproïnezuur is bij de weesindicatie SMEI in de twee gecontroleerde kortdurende onderzoeken werkzaamheid aangetoond op het optreden van tonisch-klonische aanvallen. De werkzaamheid berust naar alle waarschijnlijkheid op de interactie van stiripentol met valproïnezuur en clobazam en niet op die met clobazam. Er zijn nog diverse onbeantwoorde vragen over de betekenis van stiripentol bij SMEI/syndroom van Dravet, namelijk de onduidelijkheid over het aanhouden van het effect na 2 maanden, de optimale dosering van stiripentol, de vraag of met een hogere dosis clobazam niet een vergelijkbaar effect kan worden behaald en wat het effect is op andere typen aanvallen, die bij SMEI optreden.

De meest frequente bijwerkingen zijn slaperigheid, gedragsstoornissen, neurologische stoornissen en maagdarmsstoornissen. Stiripentol leidt tot verdubbeling tot verdrievoudiging van de clobazamspiegel en tot een vervijfvoudiging van de norclobazamspiegel. Slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid kunnen aan overdosering van clobazam worden toegeschreven; waardoor verlaging van de clobazamdosering aangewezen is. Bij optreden van maagdarmsstoornissen kan dosisverlaging van valproïnezuur zijn aangewezen.

De geregistreerde sterktes zijn alleen geschikt voor kinderen van 10 kg of zwaarder. Stiripentol remt verschillende CYP-enzymen en kan veel interacties geven. De behandeling is moeilijk in te stellen omdat de dosering van de add on medicatie door het optreden van interacties in veel gevallen moet worden aangepast.

### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de behandeling van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (syndroom van Dravet) als adjuvans bij in combinatie met clobazam en valproïnezuur heeft stiripentol een therapeutische meerwaarde.

## **2.c.**

### ***Onderbouwing doelmatigheid***

#### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

Er is ontheffing verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

## **2.d.**

### ***Kostenconsequentieraming***

#### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

Bij een gemiddelde dagdosis van 1500 mg bedragen de geneesmiddelenkosten € 24,- per dag (A.I.P.). Een geheel jaar behandelen kost € 9.282,- (inclusief receptregelvergoeding, claw-back en BTW).

#### *2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Naar verwachting zullen er tussen de 100 en 415 patiënten behandeld gaan worden met stiripentol. Uitgaande van een gemiddelde dosering van 1500 mg/dag bedragen de geschatte totale meerkosten van opname van stiripentol in het GVS 0,9 tot 3,9 miljoen euro op jaarbasis.

Er zal wellicht een zeer kleine besparing plaatsvinden door een eventuele reductie in het gebruik van clobazam en valproaat.

### 3. Conclusie

Stiripentol (Diacomit®) is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Stiripentol (Diacomit®) heeft een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur



# Farmacotherapeutisch rapport Stiripentol (Diacomit®) bij de indicatie refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI/syndroom van Dravet) in combinatie met clobazam en valproïnezuur.

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel stiripentol (Diacomit®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met topiramaat en levetiracetam. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Stiripentol is in onderzoek niet vergeleken met andere geneesmiddelen of andere behandelingen. Ook zijn van andere anti-epileptica geen onderzoeken bekend met een vergelijkbare add on opzet bij patiënten met ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI/syndroom van Dravet), waardoor een indirecte vergelijking mogelijk zou zijn. Van toevoeging van stiripentol aan een niet werkzame behandeling met clobazam en valproïnezuur is bij de weesindicatie SMEI in de twee gecontroleerde kortdurende onderzoeken werkzaamheid aangetoond op het optreden van tonisch-klonische aanvallen. De werkzaamheid berust naar alle waarschijnlijkheid op de interactie van stiripentol met valproïnezuur en clobazam en met name op die met clobazam. Er zijn nog diverse onbeantwoorde vragen over de betekenis van stiripentol bij SMEI, namelijk de onduidelijkheid over het aanhouden van het effect na 2 maanden, de optimale dosering van stiripentol, de vraag of met een hogere dosis clobazam niet een vergelijkbaar effect kan worden behaald en wat het effect is op andere typen aanvallen, die bij SMEI optreden.

De meest frequente bijwerkingen zijn slaperigheid, gedragsstoornissen, neurologische stoornissen en maagdarfstoornissen. Stiripentol leidt tot verdubbeling tot verdrievoudiging van de clobazamspiegel en tot een vervijfvoudiging van de norclobazamspiegel. Slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid kunnen aan overdosering van clobazam worden toegeschreven; waardoor verlaging van de clobazamdosering aangewezen is. Bij optreden van maagdarfstoornissen kan dosisverlaging van valproïnezuur zijn aangewezen.

De geregistreerde sterktes zijn alleen geschikt voor kinderen van 10 kg of zwaarder. Stiripentol remt verschillende CYP-enzymen en kan veel interacties geven. De behandeling is moeilijk in te stellen omdat de dosering van de add on medicatie door het optreden van interacties in veel gevallen moet worden aangepast.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI/syndroom van Dravet) als adjuvans in combinatie met clobazam en valproïnezuur heeft stiripentol een therapeutische meerwaarde.

## 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Diacomit
<b><i>Samenstelling</i></b>	Stiripentol. Capsule 250 mg, 500 mg. Poeder voor orale suspensie 250 mg, 500 mg; sachet.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Als adjuvans bij refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij ernstige juveniele myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (syndroom van Dravet) in combinatie met clobazam en valproïnezuur.
<b><i>Dosering</i></b>	Kinderen: in een periode van 3 dagen dosis opbouwen tot de aanbevolen dosis van 50 mg/kg/dag verdeeld over 2-3 giften
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	De belangrijkste werking wordt toegeschreven aan een

	versterking van de werking van andere anti-epileptica via farmacokinetische interacties die hoofdzakelijk zijn gebaseerd op de metabole remming van CYP3A4 en 2C19 <sup>1</sup> . Verder verhoogt het de GABA-activiteit.
<b>Bijzonderheden</b>	Het is een weesgeneesmiddel, dat is geregistreerd onder “voorwaardelijke toelating” in afwachting van nadere informatie.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

'Ernstige myoklonische epilepsie in de vroege jeugd' of 'severe myoclonic epilepsy in infancy' (SMEI, syndroom van Dravet) is een aandoening die kinderen kan treffen. Het is een zeldzaam syndroom dat bij 1: 40.000 mensen voorkomt en is verantwoordelijk voor ongeveer 7% van de epilepsieën die voor het derde levensjaar optreden<sup>2</sup>. Bij jongetjes komt het tweemaal zo vaak voor als bij meisjes. Het begint veelal in het eerste levensjaar als een koortsconvulsie met langdurige unilaterale klonische of tonisch-klonische aanvallen na bijvoorbeeld koorts of een infectie, later treden ook aanvallen op zonder koorts en andere typen aanvallen (myoklonieën, absences, status epilepticus)<sup>3</sup>. Vanaf het 2e levensjaar is er een negatieve invloed op de motorische en mentale ontwikkeling. Het EEG laat in het begin nog geen afwijkingen zien, later wel. Vaak wordt het kind onvast ter been. Na het vierde jaar blijft het beeld meestal stabiel en nemen de motorische problemen af, maar de verstandelijke handicap is meestal blijvend. De epilepsie aanvallen blijven ook op volwassen leeftijd optreden, hoewel minder ernstig van aard. De mortaliteit bedraagt 16 % door plotselinge dood en door ongelukken. Een deel van de kinderen met SMEI/het syndroom van Dravet, hebben een afwijking in hun erfelijk materiaal, een mutatie in het gen voor alfa1-spanningsafhankelijke natriumkanal (SCN1A-gen). Deze mutatie kan met bloedonderzoek worden opgespoord.

Voor kinderen met SMEI bestaat geen goede medicamenteuze behandeling. De behandeling is gebaseerd op preventie van hyperthermie, behandeling van de koorts, een eenvoudige onderhoudsbehandeling (valproaat, vaak gecombineerd met topiramaat en gedurende een beperkte tijd benzodiazepinen<sup>2</sup>) en gerichte acute aanvalsbehandeling (clonazepam als eerst keus, alternatieven intranasaal midazolam, sublinguaal lorazepam). De epilepsie-aanvallen worden in de praktijk behandeld met valproïnezuur en benzodiazepinen; verder ook met topiramaat<sup>4</sup>, ethosuximide en levetiracetam. De medicamenteuze behandeling is -vooral op jonge leeftijd - meestal niet afdoende. Gebruik van carbamazepine moet bij kinderen met SMEI worden vermeden omdat het een aanvalstoename kan veroorzaken; dit is ook bij vigabatrine en lamotrigine gemeld<sup>5</sup>.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Valproaat en clobazam zijn niet specifiek voor SMEI/Dravet geregistreerd. Valproïnezuur is geregistreerd voor verschillende typen epilepsie (o.a. myoklonieën) met als dosering voor kinderen: gewoonlijk 20-30 mg/kg per dag (spreiding: 15-60 mg/kg per dag). Clobazam is geregistreerd als adjuvans bij epilepsie zonder een specifieke kinderdosering (begindosering 5-15 mg per dag; max. 80 mg per dag.) Op dit moment zijn er geen andere middelen expliciet voor SMEI/syndroom van Dravet geregistreerd. In het overzichtsartikel van **Raspall-Chaure, 2008**<sup>6</sup> worden clobazam, clonazepam, valproaat en topiramaat gerekend tot de eerstelijnsmiddelen bij de behandeling van SMEI/syndroom van Dravet en levetiracetam en stiripentol tot de tweedelijnsmiddelen. De vergelijkende behandeling zou topiramaat en levetiracetam moeten omvatten.

#### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed

tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line en Cochrane op 15 januari 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: **stiripentol Limits: Randomized Controlled Trial**. Dit leverde de volgende treffers op die niet in het dossier waren opgenomen:

-Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children. Lancet. 2000;356:1623-4.

- Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome) Arch Pediatr. 2002;9:1120-7.

- Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. Epilepsia. 2007 Nov 19 [Epub ahead of print]

## 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van stiripentol is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

*Effectiviteit:* De uitkomstmaat voor effectiviteit is het percentage patiënten zonder aanvallen op de lange termijn gemeten (gedurende tenminste 6 maanden). En verder bij toediening op jonge leeftijd tevens de invloed op de motorische en mentale ontwikkeling van de kinderen.

*Werkzaamheid:* De CPMP richtlijn<sup>7</sup> geeft bij adjuvantia (add on therapie) als primaire uitkomstmaat de voorkeur aan vooraf gedefinieerde responders (bv het percentage met 50% reductie van het aantal aanvallen gemeten in een periode van 4 weken). Omdat met name het percentage aanvalsvrije patiënten een erg belangrijke uitkomst is, dient ook de verdeling te worden bepaald: aanvalsreductie < 50%, 50-75%, en > 75%. De Responder Ratio heeft vaak een niet normale verdeling en heeft daarom niet de voorkeur. De richtlijn stelt dat het onderzoek een 'baseline' periode, een titratie periode en een onderhoudsperiode van tenminste 12 weken moet omvatten. Het primaire eindpunt in epilepsieonderzoek is meestal de reductie in aanvalsfrequentie. In de studies met stiripentol is deze uitgedrukt in het percentage responders.

Stiripentol is alleen onderzocht als add on therapie bij andere anti-epileptica en niet als monotherapie. Er zijn geen dosiseffect studies uitgevoerd. Onderzoek waarin stiripentol als add on medicatie wordt vergeleken met ander anti-epileptica is niet beschikbaar. Indirecte vergelijking van stiripentol met andere anti-epileptica is evenmin mogelijk, omdat gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek van andere anti-epileptica specifiek bij SMEI ontbreekt<sup>8</sup>. Verder is geen van de andere anti-epileptica specifiek voor SMEI geregistreerd<sup>9</sup>.

De belangrijkste onderzoeken waarop de registratie van stiripentol is gebaseerd zijn de twee **STICLO studies**, waarvan alleen de **STICLO-FR (Chiron, 2000)** is gepubliceerd. Voor de beoordeling van de **STICLO-IT** is gebruik gemaakt van het klinisch studierapport. De STICLO-onderzoeken zijn gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, add-on onderzoeken met een vergelijkbare opzet. Kinderen tussen 3-18 jaar gemiddeld (9 jaar) met de diagnose SMEI (beginleeftijd < 1 jaar) met minimaal 4 gegeneraliseerde (tonisch-(klonische) insulten per maand (mediaan 19 resp. 30 aanvallen) zijn geïncludeerd. Stiripentol werd toegevoegd aan 0,5 mg/kg/dag clobazam (max 20 mg/dag) en ≤ 30 mg/kg/dag valproaat (de valproaatdosering bedroeg in het begin van het STICLO-FR-onderzoek 15/mg/kg). Daarnaast kon rectaal diazepam worden toegediend. Na een 'baseline' periode van 1 maand werd placebo of stiripentol toegevoegd aan de add on medicatie van valproaat en clobazam tijdens een dubbelblinde periode van 2 maanden. Bij verlies van eetlust kon de dosering valproaat met 10 mg/kg/dag worden verminderd en bij slaperigheid of hyperexcitabiliteit werd de clobazamdosering met 25% verlaagd. De spiegels van de clobazam, norclobazam, valproïnezuur en stiripentol werden bepaald op de volgende momenten: 1 week vóór het begin en 1 week vóór het eind van de dubbelblinde periode. De gemeten spiegels werden tijdens de studie echter niet bekend gemaakt aan de onderzoekers/behandelaren. Daarna kregen de patiënten ongeblindeerd stiripentol gedurende tenminste 1 maand. De primaire uitkomstparameter was de respons, die werd gedefinieerd als een afname van meer dan 50% van de frequentie van klonische (of tonisch-klonische) insulten tijdens de tweede maand van de dubbelblinde periode, ten opzichte van de uitgangswaarde. Het absolute aantal aanvallen in de tweede maand van de dubbelblinde periode was een secundaire uitkomstparameter.

De respons was statistisch significant en klinisch relevant groter in de arm met stiripentol dan in de placeboarm; het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil was in STICLO-FR 42,2-85,7. Het

percentage verandering in aanvalsfrequentie vanaf de baseline was hoger met stiripentol (-69%) dan met placebo (+7%),  $p < 0,0001$ .

In **STICLO-FR** was de gemiddelde dosering valproaat 24 (10-50) mg/kg/dag tijdens de baseline periode. Tijdens de dubbelblinde fase bleef in de stiripentol arm de gemiddelde dosis valproaat gelijk aan die van baseline fase, terwijl de clobazamdosering vanwege bijwerkingen met gemiddeld 38% significant werd verlaagd van 0,5 naar 0,38 mg/kg/dag. Ondanks de lagere dosering waren in de dubbelblinde fase in de stiripentolarm de spiegels van clobazam en norclobazam gemiddeld 50 en 450% hoger dan in de placeboarm. 12 % staakte het gebruik tijdens de behandeling; 5% in de arm met stiripentol en 20% in de placebogroep.

In **STICLO-IT** was de uitval 13%; 11% in de arm met stiripentol en 18% in de placebogroep.

Door de korte vervolgduur is er vanuit deze studies geen bewijs voor een aanhoudend effect bij voortgezet gebruik.

*Tabel 1. Gerandomiseerde dubbelblind, gecontroleerde onderzoeken met stiripentol bij SMEI*

Studie, duur	Geneesmiddel	N	Resultaat		
			Respons (%)	Zonder aanvallen	Mediaan aantal aanvallen/maand <sup>a</sup>
<b>Chiron et al<sup>10</sup> STICLO-FR, Lancet, 2000; 2 maanden</b>	Stiripentol 50mg/kg/dag	21	71*	43**	5**
	placebo	20	5	0	14
<b>STICLO-IT<sup>11</sup>, 2 maanden</b>	Stiripentol 50mg/kg/dag	12	67**	27***	10 (ns)
	placebo	11	9	0	17

\*  $p < 0,0001$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\* $p = 0,05$

<sup>a</sup> in de 2<sup>e</sup> maand

In een open studie<sup>12</sup> waarin toevoeging van stiripentol 50 mg/kg/dag aan behandeling met clobazam 0,2-1 mg/kg/dag en valproïnezuur 10-30 mg/kg/dag bij 46 patiënten met SMEI gedurende 3 jaar is vervolgd, komen aanwijzingen voor een aanhoudend effect naar voren. In het dossier wordt verder verwezen naar het niet gepubliceerde ATU-rapport over een Frans Compassionate Use Programma<sup>13</sup>. Hierin waren kinderen vanaf een leeftijd van zes maanden oud opgenomen, omdat de diagnose 'syndroom van Dravet' bij sommige patiënten op die leeftijd al met zekerheid gesteld kan worden. In dit programma werden alle patiënten gedurende enige tijd behandeld met VPA+CLB voordat een behandeling met STP werd gestart. Hieruit zijn geen gegevens over de werkzaamheid te halen. Ook in de EPAR wordt verwezen naar een open studie, de niet gepubliceerde STILON-studie, waarin de open vervolgbehandeling van de patiënten met een goede uitkomst uit STICLO-studies zijn opgenomen. De indruk is dat er in deze open studies overlap zit tussen de meegenomen patiënten.

Verder is stiripentol onderzocht in een aantal aanvullende (soms open of soms fase II) studies bij kinderen met refractaire epilepsie stiripentol in verschillende doseringen (1,5 g/dag, 4 g/dag, 60-90 mg/kg/dag) en bij verschillende andere add on medicaties. Veelal betrof het niet homogene populaties van epilepsiepatiënten, waarvan soms maar een deel de diagnose SMEI had. Deze worden in de publicaties van **Perez, 1999<sup>14</sup>**, **Chiron, 2007<sup>15</sup>**, **Kassai, 2007<sup>16</sup>** en in de EPAR beschreven. Het betreft in de meeste gevallen kinderen met partiële epilepsie waarbij stiripentol werd toegevoegd aan een behandeling met carbamazepine. Het blijkt dat toevoeging van stiripentol aan behandeling met add on medicaties zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, clobazam en valproaat leidde tot een willekeurige dosisvermindering van 50% (25-75%) van deze anti-epileptica.

#### Discussie:

In de twee registratiestudies is alleen gekeken naar het effect van stiripentol op tonisch-klonische aanvallen, niet naar de invloed op andere typen aanvallen of de invloed op motorische en mentale ontwikkeling. In de EPAR wordt wel gemeld dat er beperkte gegevens zijn dat de andere typen aanvallen niet verergerden. De keuze voor combinatie met de middelen valproïnezuur en clobazam als add on medicatie is verder vrij arbitrair. Alleen een effect van kortdurende behandeling is voldoende vastgesteld. Over het effect van een behandelduur langer dan 2 maanden zijn onvoldoende gegevens beschikbaar. De gegevens uit de niet gepubliceerde STILON-studie, (waarin de open vervolgbehandeling van de STICLO-studies zijn opgenomen) door de EMEA vanwege de niet-gecontroleerde opzet en een studie-uitval van een derde van de patiënten als onvoldoende

bewijs beoordeeld voor een voortgezet effect. Een andere beperking van de registratiestudies is de onzekerheid of de dosering van alle betrokken middelen wel optimaal is. De keuze voor een vaste dosis van 50 mg/kg/dag stiripentol is arbitrair en wordt niet ondersteund door dosiseffect studies. Ook is onduidelijk of de dosering van de add on medicatie (valproïnezuur en clobazam) in de placebo-arm wel optimaal was en of een hogere clobazamdoserings niet een vergelijkbaar effect zou hebben gehad als toevoeging van stiripentol. Ook is niet geprobeerd om via dosisaanpassing in beide studie-armen de clobazam- en valproïnezuurspiegel vergelijkbaar te houden. In een editorial bij de publicatie van de STICLO-FR studie wordt gesteld dat nader onderzoek (monotherapie) nodig is om een eigen anti-epileptische werking van stiripentol vast te stellen<sup>17</sup>. Volgens de EPAR berust de werkzaamheid naar alle waarschijnlijkheid op de interactie van stiripentol met valproïnezuur en clobazam en is met name het bloedspiegelverhogende effect van stiripentol op clobazam verantwoordelijk voor het geconstateerde effect. Dat gedurende de STICLO-FR-studie de valproïnezuurdosering vanwege de geringe werkzaamheid is verhoogd van 15 mg/kg/dag naar  $\leq 30$  mg/kg/dag valproaat kan verder van invloed zijn geweest op de uitkomst. Stiripentol is dan ook geregistreerd onder “voorwaardelijke toelating”. Dit betekent dat wordt gewacht op verdere informatie over dit geneesmiddel, met name omtrent de werkzaamheid van stiripentol in combinatie met de maximale veilige dosis van de add-on behandeling. Hier wordt momenteel onderzoek naar gedaan.

Van andere anti-epileptica zijn geen gecontroleerde onderzoeken bekend met een vergelijkbare add on opzet bij patiënten met SMEI waardoor een indirecte vergelijking met stiripentol mogelijk zou zijn. Wel is van topiramaat<sup>18</sup> is een niet gecontroleerd, retrospectief onderzoek gepubliceerd waarin werkzaamheid bij refractaire patiënten naar voren kwam; het ging in dit onderzoek echter om patiënten die ook onvoldoende reageerden op een behandeling waarin stiripentol al was opgenomen.

#### Conclusie:

Stiripentol is in onderzoek niet vergeleken met andere geneesmiddelen of andere behandelingen. Ook zijn van andere anti-epileptica geen onderzoeken bekend met een vergelijkbare add on opzet bij patiënten met SMEI waardoor een indirecte vergelijking mogelijk zou zijn. Van toevoeging van stiripentol aan een niet werkzame behandeling met clobazam en valproïnezuur is bij de weesindicatie SMEI in de twee gecontroleerde kortdurende onderzoeken werkzaamheid aangetoond op het optreden van tonisch-klonische aanvallen. De werkzaamheid berust naar alle waarschijnlijkheid op de interactie van stiripentol met valproïnezuur en clobazam en met name op die met clobazam. Er zijn nog diverse onbeantwoorde vragen over de betekenis van stiripentol bij SMEI, namelijk de onduidelijkheid over het aanhouden van het effect na 2 maanden, de optimale dosering van stiripentol, de vraag of met een hogere dosis clobazam niet een vergelijkbaar effect kan worden behaald en wat het effect is op andere typen aanvallen, die bij SMEI optreden.

#### **4.b. Bijwerkingen**

De meest frequente bijwerkingen zijn slaperigheid, gedragsstoornissen, neurologische stoornissen en maagdarfstoornissen<sup>19</sup>. Stiripentol leidt tot verdubbeling tot verdrievoudiging van de clobazamspiegel en tot een vervijfvoudiging van de norclobazamspiegel. Slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid kan aan overdosering van clobazam worden toegeschreven; waardoor verlaging van de clobazamdoserings aangewezen is; aangeraden wordt deze elke week met 25% te verminderen. Bij optreden van maagdarfstoornissen kan dosisverlaging van valproïnezuur zijn aangewezen; aangeraden wordt deze met circa 30% te verminderen. De noodzaak tot aanpassing van de valproaatdoserings lijkt in de praktijk geringer.

In de **STICLO-FR** studie (**Chiron, 200**) hadden alle patiënten die stiripentol gebruikten last van matige aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen (slaperigheid, verlies van eetlust) ten opzichte van 25% bij placebo. De bijwerkingen verdwenen toen bij 12 van de 21 stiripentolgebruikers de dosis van de comedicaatie verminderd werd. In **STICLO-IT** had 83% van de stiripentol gebruikers last van bijwerkingen vergeleken met 27% in de placebogroep.

#### Conclusie:

De meest frequente bijwerkingen zijn slaperigheid, gedragsstoornissen, neurologische stoornissen en maagdarfstoornissen. Stiripentol leidt tot verdubbeling tot verdrievoudiging van de clobazamspiegel en tot een vervijfvoudiging van de norclobazamspiegel. Slaperigheid, hypotonie en prikkelbaarheid kan aan overdosering van clobazam worden toegeschreven; waardoor verlaging van de clobazamdoserings aangewezen is. Bij optreden van maagdarfstoornissen kan dosisverlaging van valproïnezuur zijn aangewezen.

#### 4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens over de invloed van stiripentol op de kwaliteit van leven

#### 4.d. Ervaring

Stiripentol wordt in Frankrijk en Canada al meer dan 10 jaar gebruikt (**Chiron, 2007**) in het kader van compassionate use en in Nederland al 5 jaar. Volgens gegevens van de fabrikant werden in Nederland in 2007 18 patiënten behandeld met stiripentol verdeeld over 7 voorschrijvende artsen.

##### Conclusie:

De ervaring met stiripentol is beperkt.

#### 4.e. Toepasbaarheid

-Stiripentol is gecontra-indiceerd bij een voorgeschiedenis van delirium.

-Stiripentol is niet onderzocht bij ouderen, zwangeren of bij lever- of nierfunctiestoornissen.

Gezien de geregistreerde indicatie is met name gebruik bij kinderen te verwachten.

-Stiripentol remt verschillende CYP-enzymen en kan veel interacties geven. Hier dient bij instellen en verdere medicatiewijziging met stiripentol rekening mee te worden gehouden.

-Stiripentol is met name onderzocht bij kinderen van drie jaar en ouder met SMEI. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van stiripentol bij kinderen jonger dan 12 maanden; in een Frans Compassionate Use Program waren kinderen vanaf zes maanden oud opgenomen. De geregistreerde sterktes zijn echter alleen geschikt voor kinderen van 10 kg of zwaarder.

##### Conclusie:

De geregistreerde sterktes zijn alleen geschikt voor kinderen van 10 kg of zwaarder. Stiripentol remt verschillende CYP-enzymen en kan veel interacties geven.

#### 4.f. Gebruiksgemak

- De door stiripentol veroorzaakte verhoging van de clobazamspiegel kan bijwerkingen veroorzaken, waardoor aanpassing van de dosis clobazam nodig kan zijn. In mindere mate geldt dit ook voor valproïnezuur.

- Omdat stiripentol verschillende CYP-enzymen remt en veel interacties heeft, kan dit bij

- Stiripentol moet 2-3 maal daags worden ingenomen.

-Stiripentol moet worden ingenomen met voedsel, maar niet met zuivelproducten, vruchtensap of dranken met koolzuur.

Tussen de capsules en de sachets is geen bio-equivalentie vastgesteld, bij wisseling tussen de toedieningsvormen moet hiermee rekening worden gehouden.

##### Conclusie:

De behandeling is moeilijk in te stellen omdat de dosering van de add on medicatie door het optreden van interacties in veel gevallen moet worden aangepast.

### 5. Overige overwegingen

#### 5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs excl. btw: 250 mg (60) bedraagt: €240,00; 500 mg (60): €480,00. de aangevraagde vergoedingsprijs (-6,82%; max € 6,80) komt daarmee voor een dagdosering van 1500 mg op € 693,- per maand.

Tabel 4. Kostenoverzicht: **Anti-epileptica**; volgens Z-index oktober 2007 (incl. kortingspercentage)

Geneesmiddel	Rekenbasis (mg)	Kosten (€) per maand
clobazam	20	7,-
valproïnezuur	1500	20-30,-
<b>stiripentol</b>	<b>1500</b>	<b>693,-</b>
ethosuximide	1250	15,-
levetiracetam	2000	130,-
topiramaat	300	120,-

##### Conclusie:

Stiripentol is meer dan 5 maal zo duur als levetiracetam en topiramaat.

### **5.b. Bijzonderheden**

Stiripentol is centraal Europees geregistreerd als weesgeneesmiddel. Het is geregistreerd onder "voorwaardelijke toelating" in afwachting van verdere informatie:

1. Een gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek met stiripentol in de add-on behandeling met gebruik van de maximale veilige doses clobazam + valproaat (STP 165), in 2009.
2. Een onderzoek bij 24 proefpersonen naar de biologische beschikbaarheid om de relatieve biologische beschikbaarheid van het sachet met stiripentol te bepalen ten opzichte van de capsule met stiripentol (STP 166), in 2007.

De EMEA zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel ieder jaar beoordelen.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van stiripentol**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

Stiripentol is het enige geneesmiddel waarvan de doeltreffendheid is bewezen in de subgroep van patiënten die lijden aan SMEI/syndroom van Dravet, en die resistent zijn tegen de combinatietherapie van natriumvalproaat en clobazam. SMEI/syndroom van Dravet is een vaak farmaconresistente, ernstige, invaliderende vorm van epilepsie, die jonge kinderen treft. Stiripentol is geen eerstelijnsbehandeling bij dit syndroom, maar is alleen bestemd voor de subgroep waarvoor geen enkel therapeutisch alternatief voorhanden is.

### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Van toevoeging van stiripentol aan een niet werkzame behandeling met clobazam en valproïnezuur is bij de weesindicatie SMEI in de twee gecontroleerde kortdurende onderzoeken werkzaamheid aangetoond op het optreden van tonisch-klonische aanvallen. De CFH wijst op de vragen die nog bestaan met betrekking tot de betekenis van stiripentol bij SMEI/syndroom van Dravet, namelijk de onduidelijkheid over het aanhouden van het effect na 2 maanden, de optimale dosering van stiripentol, de vraag of met een hogere dosis clobazam niet een vergelijkbaar effect kan worden behaald en wat het effect is op andere typen aanvallen, die bij SMEI optreden. Gezien het feit dat het hier een weesindicatie betreft en in twee RCT's werkzaamheid is aangetoond, meent de CFH dat ondanks deze vragen voorlopig kan worden uitgegaan van een therapeutische meerwaarde.

## **7. CFH-advies**

### **7.a. CFH Advies**

Stiripentol kan worden toegepast als adjuvans bij de behandeling van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij SMEI/syndroom van Dravet, bij wie de aanvallen onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat. De CFH wijst op de vragen die nog bestaan over de optimale dosering van stiripentol, het aanhouden van het effect na 2 maanden, de vraag of met een hogere dosis clobazam niet een vergelijkbaar effect kan worden behaald, het effect op andere typen aanvallen die bij SMEI/syndroom van Dravet optreden en dat er weinig gegevens zijn over behandeling van kinderen < 1 jaar.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 februari 2008.*

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

## **8. Literatuur**

---

<sup>1</sup> EMEA. Diacomit-EPAR (Rev. 1) - Published 06/07/07 Scientific discussion.

- <sup>2</sup> Ceulemans B, Cras P. 'Severe myoclonic epilepsy in infancy' Relevance for the clinician of severe epilepsy starting in infancy. *Acta neurol Belg*. 2004; 104: 95-9.
- <sup>3</sup> Korff CM, Noredli DR. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 253-63.
- <sup>4</sup> Gurerini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
- <sup>5</sup> Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 9): 7.
- <sup>6</sup> Raspall-Chaure, M, Neville GB, Scot RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol* 2008; 7: 57-69.
- <sup>7</sup> EMEA. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders (CPMP adopted November 2000). EMEA. London, 16 november 2000. CPMP/EWP/566/98 rev 1. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056698en.pdf>
- <sup>8</sup> Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*. 2007 Nov 19 [Epub ahead of print].
- <sup>9</sup> EMEA. Assessment of the paediatric needs Epilepsy. London, 14 december 2005. Doc. Ref. EMEA/CHMP/405911/2005.
- <sup>10</sup> Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. And the STICLO study group. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000; 356: 1638-42.
- <sup>11</sup> Clinical study report STICLO-IT. Guerrini R, Pons G, Lepore R. Comparative study of the efficacy of stiripentol used in combination in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI). A double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III study. STP115-STICLO. September 2004.
- <sup>12</sup> Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome) *Arch Pediatr*. 2002;9:1120-7.
- <sup>13</sup> Biocodex. Diacomit. Rapport périodique de synthèse dans le cadre de l'ATU de cohorte au 30.06.2006.
- <sup>14</sup> Perez J, Chiron C, Musial C et al. Stiripentol : efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1618-26.
- <sup>15</sup> Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 123-5.
- <sup>16</sup> Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*. 2007 Nov 19 [Epub ahead of print]
- <sup>17</sup> Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children. *Lancet*. 2000;356:1623-4.
- <sup>18</sup> Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, et al. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*. 2006;37:325-9.
- <sup>19</sup> SPC Stiripentol (Diacomit). 04/06/2007 Diacomit-H-C-644-N-01.



## **Kostenconsequentieraming van opname van stiripentol (Diacomit®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem**

### **1. Inleiding**

Stiripentol is geregistreerd in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie van refractaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij patiënten met ernstige myoklonische epilepsie op zeer jonge leeftijd (SMEI, het syndroom van Dravet) bij wie de insulten onvoldoende onder controle worden gebracht met clobazam en valproaat<sup>1</sup>.

Het syndroom van Dravet is een ernstige aandoening die kinderen al op jonge leeftijd treft. Voor patiënten die niet voldoende behandeld kunnen worden met valproaat en clobazam zijn geen andere behandelmogelijkheden geregistreerd.

### **2. Uitgangspunten**

#### Aantal patiënten

Op basis van drie artikelen waarin de prevalentie van het syndroom van Dravet geschat wordt bedraagt het totaal aantal patiënten in Nederland tussen de 415 en 830 patiënten.<sup>2-4</sup> Op basis van een schatting van de fabrikant bedraagt het percentage kinderen met het syndroom van Dravet waarbij de insulten onvoldoende onder controle kunnen worden gebracht met valproaat en clobazam circa 25% tot 50%. Hiermee komt het aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor behandeling met stiripentol op minimaal 100 tot maximaal 415.

#### Dosering

De aanbevolen dosering bedraagt 50 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 30 kg komt de gemiddelde dagelijkse dosis op 1,5 gram.

#### Prijs

Stiripentol is beschikbaar als capsule en als poeder voor oplossing voor oraal gebruik in twee sterktes, 250 mg en 500 mg. De apotheeksinkoopprijs van zowel de capsules als het poeder voor oplossing voor oraal gebruik bedraagt € 4,- voor 250 mg en € 8,- voor 500 mg.

De kosten van behandeling met de capsules zijn even hoog als behandeling met het poeder voor oplossing voor oraal gebruik.

Bij een gemiddelde dagdosis van 1500 mg bedragen de geneesmiddelkosten € 24,- per dag (A.I.P.). Een geheel jaar behandelen kost € 9.282,- (inclusief receptregelvergoeding, claw-back en BTW).

### **3. Kostenconsequentieraming**

Naar verwachting zullen er tussen de 100 en 415 patiënten behandeld gaan worden met stiripentol. Uitgaande van een gemiddelde dosering van 1500 mg/dag bedragen de geschatte totale meerkosten van opname van stiripentol in het GVS 0,9 tot 3,9 miljoen euro op jaarbasis. Er zal wellicht een zeer kleine besparing plaatsvinden door een eventuele reductie in het gebruik van clobazam en valproaat.

### **4. Referenties**

1. EPAR stiripentol. EMEA London 2007.
2. Guerrini R. Epilepsy in children. The Lancet 2006. Feb.;376;499-524.
3. Yakoub M et al. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. Brain 1992, 114:299-303.
4. Hurst D.L. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. Epilepsia, 1990, 31(4):297-400.