



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2022006224

Datum 22 februari 2022
Betreft GVS advies cenobamaat (Ontozry®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2022006224

Geachte heer Kuijpers,

In de brief van 5 januari 2022 (CIBG-21-03111) heeft de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het geneesmiddel cenobamaat (Ontozry®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat is bijgevoegd.

Cenobamaat is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen.

Cenobamaat (Ontozry®), 12,5 mg is beschikbaar in tabletvorm. Cenobamaat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg zijn beschikbaar in filmomhulde tabletvorm. De aanbevolen startdosis van cenobamaat is 12,5 mg per dag, geleidelijk aan getitreerd tot de aanbevolen streefdosis van 200 mg per dag. Op basis van de klinische respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 400 mg per dag.

Uitkomst beoordeling

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat cenobamaat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen. Op basis van de beschikbare data heeft cenobamaat een gelijke waarde met de groep van tweede voorkeurs adjuvantia brivaracetam, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat cenobamaat (Ontozry®) onderling vervangbaar is met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0N03AXEO V, waarin opgenomen: perampanel en topiramaat.

Advies

Op grond van bovenstaande adviseren wij u cenobamaat (Ontozry®) op te nemen op bijlage 1A in het cluster 0N03AXEO V met perampanel en topiramaat. De standaarddosis voor cenobamaat kan vastgesteld worden op 200 mg.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

22 februari 2022

Onze referentie

2022006224



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport cenobamaat (Ontozry®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 18 januari 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021027484
Volgnummer	2021047933
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Cenobamaat (Ontozry®) ^[1]—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Standaarddosering—9
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 5 januari 2022 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel cenobamaat (Ontozry®).

1.1 **Cenobamaat (Ontozry®)** ^[1]

Samenstelling

Cenobamaat (Ontozry®), 12,5 mg is beschikbaar in tabletvorm. Cenobamaat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg zijn beschikbaar in filmomhulde tabletvorm.

Geregistreerde indicatie

Cenobamaat is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen.

Dosering

De aanbevolen startdosis van cenobamaat is 12,5 mg per dag, geleidelijk aan getitreerd tot de aanbevolen streefdosis van 200 mg per dag. Op basis van de klinische respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 400 mg per dag.

1.2 **Voorstel registratiehouder opname GVS**

De registratiehouder van cenobamaat (Ontozry®) stelt dat cenobamaat onderling vervangbaar is met brivaracetam, perampanel en topiramaat, en kan daarom worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0N03AXDO V, samen met brivaracetam, of in het bestaande cluster 0N03AXEO V, samen met perampanel en topiramaat.

De registratiehouder plaatst hierbij de volgende kanttekening:

“In een adviesraad met Nederlandse klinische experts is gevraagd welke anti-epileptische middelen vergelijkbaar kunnen worden beschouwd. In respons werden alle tweede keus anti-epileptica, waaronder brivaracetam, perampanel en topiramaat, aangeduid als vergelijkende behandelingen. In tegenstelling werden alle eerste keus anti-epileptica, waaronder levetiracetam en lacosamide, niet vergelijkbaar beschouwd. Dit betekent dat cenobamaat slechts vergelijkbaar wordt beschouwd met een van de drie middelen (brivaracetam) die deel uitmaken van cluster 0N03AXDO V. Alle middelen die deel uitmaken van cluster 0N03AXEO V (perampanel en topiramaat) worden door Nederlandse klinische experts daarentegen wel vergelijkbaar beschouwd met cenobamaat. Om deze reden wordt cluster 0N03AXEO V (perampanel en topiramaat) het meest geschikt geacht voor de inclusie van cenobamaat.”

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de onderlinge vervangbaarheid komen diverse andere anti-epileptica in aanmerking, die kunnen worden toegepast als (tweede voorkeurs) adjuvans bij partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen: brivaracetam, clobazam (als add-on) gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide. Lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine en lacosamide zijn ook geregistreerd als adjuvantia, maar worden volgens de Nederlandse richtlijn toegepast als monotherapie of als eerste voorkeurs middel in de adjuvante setting. ^[2]

Eerdere GVS-adviezen geven argumenten om de volgende anti-epileptica tevens niet mee te nemen in de toets voor onderlinge vervangbaarheid:

- Clobazam is geclusterd met andere benzodiazepinereceptor-agonisten (e.g. diazepam, oxazepam), waarbij de focus ligt op angststoornissen. Cenobamaat is niet geïndiceerd voor angststoornissen. Clobazam valt af als mogelijke clusterkandidaat.
- Gabapentine en pregabaline zijn behalve voor epilepsie ook geregistreerd voor neuropatische pijn. Omdat in eerdere beoordeling is geoordeeld dat voor gabapentine en pregabaline neuropatische pijn de hoofdindicatie is, vallen gabapentine en pregabaline als clusterkandidaten af.
- Zonisamide is in eerdere beoordelingen vanwege ernstige huidreacties ('black box' waarschuwing in de SmPC) niet geclusterd op bijlage 1A. ^[3, 4]

Ondanks dat brivaracetam volgens de richtlijn een tweede keus middel is, is het toch geclusterd met levetiracetam en lacosamide (cluster 0N03AXDO V); beide middelen van eerste voorkeur. ^[3] Dit omdat brivaracetam een grote overeenkomst heeft wat betreft structuur, bijwerkingen en werkingsmechanisme met levetiracetam. De EPAR beschreef bovendien dat toevoeging van brivaracetam aan levetiracetam geen effect heeft. In het grootste pivotal onderzoek met brivaracetam was comedatie met levetiracetam daarom uitgesloten. Voor cenobamaat geldt een dergelijke uitzondering niet. Cenobamaat zal, gezien de geregistreerde indicatie na minstens twee eerdere anti-epileptica, niet als eerste voorkeurs middel worden ingezet. Omdat brivaracetam geclusterd is met twee middelen van eerste voorkeur, wordt brivaracetam in de beoordeling van onderlinge vervangbaarheid buiten beschouwing gelaten.

Tezamen genomen blijven topiramaat en perampanel, opgenomen in cluster 0N03AXEO V, over als mogelijke clusterkandidaten voor cenobamaat.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Cenobamaat is geregistreerd als adjuvante therapie voor focale epilepsie waarbij patiënten bovendien niet voldoende onder controle zijn ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste twee anti-epileptische geneesmiddelen. Perampanel en topiramaat zijn eveneens geregistreerd als adjuvante therapie voor patiënten met focale epilepsie. Perampanel is daarnaast

geregistreerd als adjuvante therapie voor primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Topiramaat is daarnaast geregistreerd als monotherapie voor focale epilepsie en primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en voor de profylaxe van migraine. In een eerder rapport van het Zorginstituut is reeds beoordeeld dat zowel perampanel als topiramaat focale epilepsie als hoofdindicatie hebben. ^[4] Omdat in de praktijk nieuwe anti-epileptica eerst als adjuvans worden onderzocht en geregistreerd en pas later als monotherapie, heeft het Zorginstituut in een herbeoordeling in 2008 geoordeeld dat voor anti-epileptica een verschil in registratie als monotherapie of als adjuvans en het ontbreken van onderzoek als monotherapie niet op voorhand een reden is voor een verschil in toepassingsgebied. ^[5]

Cenobamaat is als enige specifiek geïndiceerd na een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen. Volgens de Nederlandse richtlijn zal er in de praktijk echter geen verschil zijn in de toepasbaarheid van cenobamaat, perampanel en topiramaat aangezien alle adjuvante anti-epileptische geneesmiddelen pas worden ingezet zodra patiënten zijn gefaald op 2 eerdere monotherapieën. ^[2]

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied (focale epilepsie).

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Cenobamaat wordt oraal ingenomen net als perampanel en topiramaat.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Cenobamaat is geregistreerd voor volwassenen. Perampanel is geregistreerd voor patiënten vanaf 4 jaar. Topiramaat is geregistreerd voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar. Er is sprake van overlappende leeftijdscategorieën.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van cenobamaat ten opzichte van de reeds beschikbare twee geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het Farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van cenobamaat, dat is toegevoegd als bijlage.

Gunstige effecten

Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd met cenobamaat en perampanel en topiramaat. In een naïeve indirecte vergelijking lijken de gunstige effecten van cenobamaat overeen te komen met die van perampanel en topiramaat.

Ongunstige effecten

Op basis van een naïeve indirecte vergelijking lijken de ongunstige effecten van cenobamaat overeen te komen met die van perampanel en topiramaat.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen cenobamaat en de andere 2 middelen in het GVS cluster 0N03AXEO V, perampanel en topiramaat.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Cenobamaat (Ontozry®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0N03AXEO V, waarin opgenomen: perampanel en topiramaat.

2.3 Standaarddosering

De DDD van cenobamaat is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op [200 mg]. De DDD valt binnen de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst (12,5 en 400 mg per dag). De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 200 mg per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Cenobamaat (Ontozry®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0N03AXEO V met perampanel en topiramaat.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Cenobamaat kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0N03AXEO V met perampanel en topiramaat. De standaarddosis voor cenobamaat kan vastgesteld worden op 200 mg.

4 Literatuur

1. CHMP. SmPC cenobamaat. 2021.
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Epilepsie 2020.
3. Zorginstituut. Beoordeling brivaracetam (Briviact®) 2016.
4. Zorginstituut. Beoordeling perampanel (Fycompa®). 2014.
5. College voor Zorgverzekeringen. Herbeoordeling anti-epileptica cluster ON03AXB0. 2008.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport cenobamaat (Ontozry®) als adjuvante behandeling bij focale epilepsie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 18 januari 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021046033
Volgnummer	2021046988
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

3 Resultaten 15

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 15

3.3 Gunstige effecten interventie 17

3.4 Ongunstige effecten 22

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 29

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43

Bijlage 5: Risico op bias 45

Literatuur 47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined daily dose
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
ITT	Intention-to-treat
OLE	Open-label extensie onderzoek
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van cenobamaat (Ontozry®) geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen. Cenobamaat is daarbij indirect vergeleken met brivaracetam, clobazam (als add-on), gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Ten opzichte van placebo resulteerde adjuvante therapie met cenobamaat in een hoger $\geq 50\%$ responderpercentage, een reductie in aanvalsfrequentie en meer aanvalsvrije patiënten ten opzichte van placebo. Toevoeging van cenobamaat 200 mg en 400 mg aan de achtergrondtherapie ging gepaard met meer interventiegerelateerde ongunstige effecten en meer stakers ten opzichte van placebo. Een lagere startdosering en langzamere titratiesnelheid resulteerden in minder ernstige bijwerkingen en minder stakers.

Op basis van een naïeve indirecte vergelijking blijft het onzeker hoe het behandelingseffect van cenobamaat zich verhoudt ten opzichte van de tweede voorkeurs adjuvantia brivaracetam, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide. De gunstige en ongunstige effecten lijken echter overeen te komen. Daarnaast kan meewegen dat de behandelkeuze in de praktijk niet alleen afhangt van de effectiviteit en de veiligheid van het anti-epilepticum maar ook van onder andere de voorafgaande therapie, de interacties met de huidige anti-epileptica en voorkeuren van de patiënt en zijn of haar behandelaar. Ten slotte is er sprake van een 'unmet medical need' met 30% van de focale epilepsie patiënten die nog niet aanvalsvrij is op de bestaande anti-epileptica.

Cenobamaat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat cenobamaat een gelijke waarde heeft ten opzichte van de tweede voorkeurs adjuvantia brivaracetam, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van cenobamaat (Ontozry®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 januari 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van cenobamaat als adjuvante behandeling van focale epilepsie na ten minste 2 anti-epileptica t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam cenobamaat (Ontozry®) oraal 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg (filmomhulde) tabletten ^[1]</i>
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Cenobamaat (Ontozry®) is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> De registratiehouder claimt ten minste een gelijke waarde voor cenobamaat ten opzichte van de standaardbehandeling. Het betreft een 1A-beoordeling (onderling vervangbaar met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen).
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen startdosis van cenobamaat is 12,5 mg per dag, geleidelijk aan getitreerd tot de aanbevolen streefdosis van 200 mg per dag. Sommige patiënten die geen optimale controle van de aanvallen bereiken, kunnen baat hebben bij doses hoger dan 200 mg tot een maximum van 400 mg per dag. Cenobamaat moet eenmaal per dag oraal worden ingenomen.
<i>Samenstelling:</i> Cenobamaat is verkrijgbaar in 6 verschillende sterktes. Deze bevatten respectievelijk 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg cenobamaat.
<i>Werkingsmechanisme:</i> Cenobamaat is een klein molecuul met een dubbel werkingsmechanisme. Het is een positieve allosterische modulator van subtypes van het γ -aminoboterzuur (GABA)-ionkanaal dat niet bindt aan de bindingsplaats van benzodiazepine. Er is ook aangetoond dat cenobamaat herhaalde neuronale afvuring vermindert door het verbeteren van de inactivering van natriumkanalen en door het remmen van de persistente component van de natriumstroom. Het precieze werkingsmechanisme waarop cenobamaat zijn therapeutische effecten uitoefent bij patiënten met aanvallen met focaal begin, is niet bekend.
<i>Bijzonderheden:</i> Ontozry® is sinds 26 maart 2021 goedgekeurd voor gebruik in de Europese Unie.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Epilepsie is een aandoening van de hersenen, gekenmerkt door spontane, onvoorspelbare aanvallen van mogelijk tijdelijke bewustzijnsverandering en/of verlies van spiercontrole. Er zijn verscheidene oorzaken die ten grondslag kunnen liggen aan epilepsie (beroerte, trauma, infectie, syndroom). In sommige gevallen zijn er meerdere oorzaken aan te wijzen en in andere gevallen is de precieze oorzaak van de epilepsie niet bekend. ^[2, 3]

1.2.2 Symptomen en ernst

Bij een epileptische aanval kunnen diverse symptomen optreden:

- motorische: samentrekken van een enkele spier of spier(groep)en;
- sensorische: veranderingen in horen, zien, voelen, proeven, ruiken, verstoringen van de waarneming van ruimte en tijd;
- autonome: zweten, blozen, misselijkheid, kippenvel, hartkloppingen;
- psychomotorische: tijdelijk gestoord geheugen/aangetaste spraakfunctie;
- psychische: angst, woede, vreugde, hallucinaties.

Onderscheid wordt gemaakt tussen focale (partiële) en focaal naar bilateraal tonisch-clonische (gegeneraliseerde) aanvallen. Bij een focale aanval is de oorsprong plaatselijk in een deel van een hersenhemisfeer gelegen. Soms zijn patiënten bij bewustzijn, soms is het bewustzijn verminderd en soms geheel afwezig. De aanvallen bij focale epilepsie hoeven zich niet te beperken tot de disfunctie van één hersengebied, maar kunnen zich uitbreiden en zelfs leiden tot een gegeneraliseerde aanval met verlies van bewustzijn (secundaire generalisatie).^[3]

Epileptische aanvallen verschillen sterk in ernst en frequentie, zowel tussen patiënten als binnen het leven van een afzonderlijke patiënt. Sommige patiënten hebben tientallen aanvallen per dag, anderen hebben slechts zelden een aanval. De mate van aanvalsvrij zijn bepaalt in grote lijnen de prognose.

De sterfte onder patiënten met epilepsie is ruim drie keer zo hoog als in de algemene bevolking en bij patiënten jonger dan twintig jaar bijna acht keer zo hoog. Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die aanvalsvrijheid bereiken blijkt echter geen verhoogd sterfterisico in vergelijking met de algemene bevolking.^[4]

Aanvalsvrij zijn is het belangrijkste behandeldoel bij epilepsie. Bij ongeveer 63% van de patiënten met epilepsie wordt langdurige aanvalsvrijheid bereikt, vaak na het eerste of tweede anti-epilepticum. Echter, in 30% van de patiënten, voornamelijk patiënten met focale epilepsie, wordt controle van de aanvallen niet bereikt en wordt met andere monotherapieën of combinatietherapie (vaak na 2 opeenvolgende monotherapieën) geprobeerd om aanvalsvrijheid te bereiken. De studie van Chen et al. demonstreerde dat bij elke nieuwe poging de kans om aanvalsvrijheid te bereiken vermindert (45,7% bij de eerste monotherapie, 11,6% bij de tweede monotherapie, 4,4% het derde regime en 2,1% voor alle regimes die volgen).^[5]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2020 zijn naar schatting 10.800 nieuwe patiënten bij de huisarts geregistreerd met de diagnose epilepsie.^[6] Op basis van huisartsenregistraties wordt de jaarprevalentie geschat op ruim 206.300 personen in 2020.^[6] Dit is hoogstwaarschijnlijk een overschatting. Alle kinderen die als kind epilepsie hebben gehad worden blijvend als patiënt gezien, terwijl een deel van deze kinderen er overheen groeit. Men schat dat 60% van de patiënten focale epilepsie heeft; bijna iedereen die na z'n dertigste epilepsie krijgt, heeft focale epilepsie.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

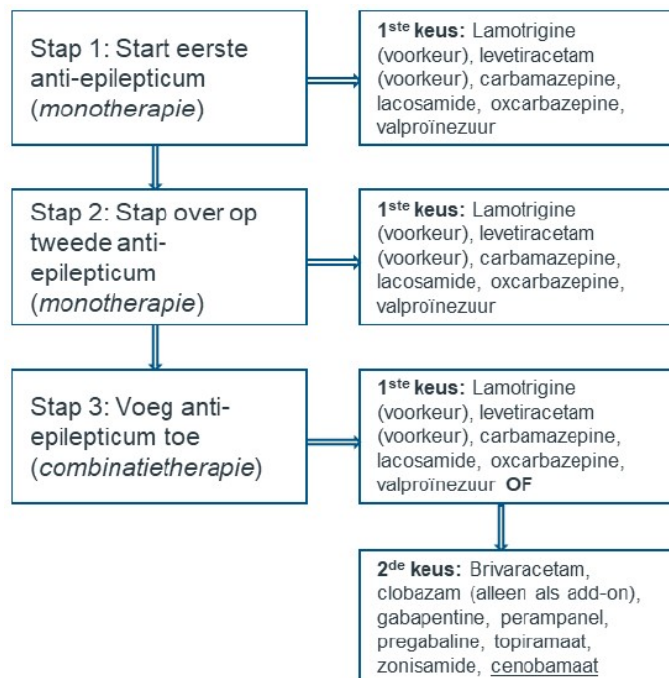
Volgens de Nederlandse richtlijn Epilepsie (2020) worden patiënten met epilepsie primair behandeld met anti-epileptica. Doel van de medicamenteuze behandeling is het effectief voorkomen van nieuwe epileptische aanvallen met zo min mogelijk bijwerkingen.^[2]

Voor de behandeling van focale epilepsie hebben lamotrigine en levetiracetam de voorkeur. Carbamazepine, oxcarbazepine en valproaat kunnen worden overwogen

indien daar aanleiding voor is op grond van bijwerkingenprofiel, de comorbiditeit, de comedicaatie, leeftijd, geslacht, leefpatroon of het gebruiksgemak. De richtlijn adviseert om eerst twee anti-epileptica uit de eerste keus middelen als monotherapie te proberen. Na falen van twee sequentiële monotherapieën (therapieresistente epilepsie) kan vervolgens worden overgegaan op combinatietherapie waarbij ook tweede keus middelen kunnen worden ingezet. Als middelen van tweede keus worden (in alfabetische volgorde) brivaracetam, clobazam (als add-on), gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide aangemerkt. De richtlijn geeft verder geen voorkeursvolgorde voor de beschikbare tweede keus middelen als adjuvans bij focale epilepsie. Over het algemeen wordt behandeling met een reeds ingezet anti-epilepticum niet nogmaals gestart.

Cenobamaat is geïndiceerd als adjuvante therapie na het falen van tenminste twee anti-epileptica. Cenobamaat is (nog) niet opgenomen in de richtlijn. Gezien de geregistreerde indicatie heeft cenobamaat een plaats in de behandeling als tweede keus middel in combinatietherapie na het falen van twee eerste keus middelen als monotherapie. Een adviesraad met klinische experts (geconsulteerd door de registratiehouder; niet duidelijk welke Nederlandse experts hierin zaten) gaf tevens aan dat cenobamaat als tweede keus middel zal worden ingezet.

Figuur 1. Schematische weergave van de Nederlandse richtlijn bij focale epilepsie (bron: farmacotherapeutisch dossier registratiehouder)



Vergelijkende behandeling

Voor vergelijking komen alle tweede keus anti-epileptica die als adjuvans worden ingezet in aanmerking: brivaracetam, clobazam (als add-on), gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide. De uiteindelijke keuze dient gebaseerd te zijn op een individuele afweging waarbij het bijwerkingenprofiel, de comorbiditeit, interacties met de comedicaatie, leeftijd, geslacht, leefpatroon of het gebruiksgemak een rol spelen. Dit maakt de keuze voor de vergelijkende behandeling zeer complex: de farmacotherapie verschilt sterk tussen patiënten en

door de tijd heen in individuele patiënten, en is daarnaast afhankelijk van de bovengenoemde factoren en de voorkeuren van de patiënt en zijn of haar behandelaar. Eén vergelijkende behandeling die passend is voor alle patiënten met focale epilepsie na twee eerdere anti-epileptica is dan ook niet aan te wijzen.

In dit rapport wordt cenobamaat globaal vergeleken met de andere tweede voorkeurs adjuvantia. De eerdere ZIN rapporten van brivaracetam (2016) en perampanel (2014), waarbij in een naïeve indirecte vergelijking met de toen geldende tweede voorkeurs anti-epileptica die als adjuvans worden ingezet is vergeleken, zijn hierbij als voorbeeld gebruikt. De conclusie luidde in beide rapporten dat brivaracetam en perampanel een gelijke therapeutische waarde hebben ten opzichte van de andere tweede voorkeurs adjuvantia. ^[3, 7]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van cenobamaat (Ontozry®) als adjuvante behandeling van focale epilepsie na ten minste 2 anti-epileptica vergeleken met de standaardbehandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met focale epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen
Interventie	Adjuvante therapie met cenobamaat
Controle-interventie	Adjuvante therapie met brivaracetam, clobazam (als add-on), gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide
Cruciale uitkomsten	≥ 50% responderpercentage Reductie in aanvalsfrequentie Kwaliteit van leven Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De EMA noemt als onderhoudsbehandeling een minimale duur van 12 weken. Om een lange termijn effect vast te stellen is een studieduur van 1 jaar het minimum. [8]
Studiedesign	De voorkeur gaat uit naar een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studieopzet.

2.1.2 Uitkomstmaten

≥50% responderpercentage

Het percentage patiënten dat ten minste een reductie van 50% in focale aanvallen (focaal bewust, focaal met verminderd bewustzijn of focaal naar bilateraal tonisch-clonisch) heeft ten opzichte van baseline wordt het 50% responderpercentage genoemd. De EMA beschouwt dit als primaire uitkomstmaat van add-on studies bij anti-epileptica. [8]

Reductie in aanvalsfrequentie

Het procentuele verschil in aanvalsfrequentie ten opzichte van baseline per 28 dagen wordt tevens gezien als een cruciale uitkomstmaat door de EMA. [8] Een belangrijke subgroep betreft patiënten die een 100% reductie (aanvalsvrijheid) bereiken gedurende de onderhoudsfase.

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. Indien niet beschikbaar beoordelen we de interventiegerelateerde ongunstige effecten.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over cenobamaat bij focale epilepsie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens zijn de epilepsie richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de EMA geraadpleegd.

Voor de vergelijkende behandelingen is geen aparte zoekstrategie uitgevoerd. Er is hoofdzakelijk gekeken naar de eerdere beoordeling van brivaracetam en perampanel door het Zorginstituut, waarin meta-analyses (bij voorkeur van Cochrane) zijn gebruikt om de effectiviteit en veiligheid van de adjuvantia inzichtelijk te maken. Wel is nagegaan of de (Cochrane) meta-analyses de meeste recente zijn.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- RCT's met cenobamaat die voldoen aan de PICO

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen (abstracts)
- Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 34 referenties, waarvan 1 gepubliceerde referentie voldeed aan de inclusiecriteria. Drie andere referenties zijn meegenomen als ondersteunend bewijs.

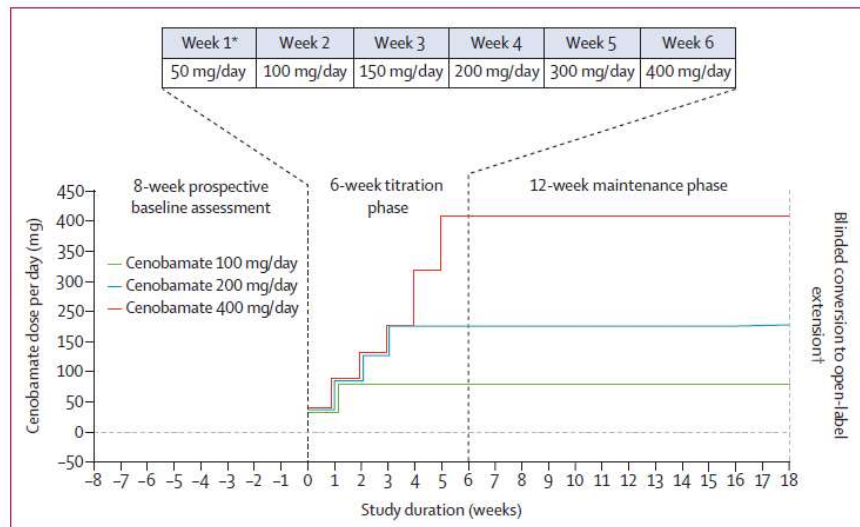
De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

'Pivotal' studie C017 [9]

Studie C017 was een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie naar de effectieve dosering van cenobamaat alsmede de veiligheid. De studie bestond uit een 8-weekse nulmeting, waarin de frequentie en het type aanvallen werd vastgelegd middels een dagboek. Daarna volgde een 6-weekse titratiefase gevolgd door een onderhoudsfase van 12 weken. Patiënten konden tenslotte doorstromen naar een open-label extensiestudie (OLE). De EMA heeft studie C017 aangewezen als de 'pivotal' studie gezien de onderhoudsfase van 12 weken.

Figuur 2. Studieopzet van studie C017.



De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- Een diagnose van focale epilepsie;
- Niet aanvalsvrij ondanks het gebruik van minstens één anti-epilepticum in de afgelopen twee jaar;
- Gelijktijdig gebruik van 1 tot 3 anti-epileptica in stabiele doseringen ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening;
- Baseline periode: ≥ 8 focaal bewuste aanvallen met een motorische component, focaal verminderd bewustzijn of focale tot bilaterale tonisch-clonische aanvallen, waarvan minstens 3 per periode van 4 weken en geen aanvalsvrij interval van meer dan 25 dagen.

A priori werd vastgesteld dat 400 patiënten in een 1:1:1:1 ratio werden

gerandomiseerd naar verschillende doseringen van cenobamaat (100, 200 en 400 mg) of placebo. In totaal werden er 437 patiënten geïncludeerd.

Patiënten hadden gefaald op minstens 1 eerder anti-epilepticum. De mediaan bedroeg 3 (bereik: 1 – 16) in de cenobamaat 200 mg groep en 4 in de placebogroep (1 – 18). Gedurende de nulmeting was het mediane aantal aanvallen per 28 dagen 11,0 (bereik: 4,0 – 418,0) in de cenobamaat 200 mg groep en 8,4 (4,0 – 704,0) in de placebogroep.

De behandeling met cenobamaat werd toegevoegd aan de achtergrondtherapie. Dosisaanpassingen aan de bestaande medicatie waren niet toegestaan. Het merendeel van de patiënten (74%) gebruikte 2 of 3 andere anti-epileptica ten tijde van inclusie. De meest gebruikte anti-epileptica waren levetiracetam (43%), lamotrigine (32%) en carbamazepine (28%). Baselinekarakteristieken tussen de drie actieve armen en de placeboarm waren overeenkomstig.

Beschikbare aanvalsdata werd omgezet naar een 28-dagen periode. Om te controleren voor een type I fout vanwege meervoudige vergelijkingen werd er hiërarchisch getest (200 mg vs placebo; 400 mg vs placebo; 100 mg vs placebo).

Ondersteunend bewijs

Studie C013 ^[10]

Studie C013 was een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase 2 onderzoek bij 222 patiënten met focale epilepsie die niet volledig onder controle waren ondanks behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica. De studie was in grote lijnen gelijk aan C017. De belangrijkste verschillen zijn een onderhoudsfase van 6 weken in plaats van 12 weken en randomisatie naar 200 mg cenobamaat of placebo. Gezien de relatief korte onderhoudsfase van 6 weken die niet voldoet aan de EMA richtlijn worden de resultaten van studie C013 als ondersteunend bewijs gebruikt. De OLE van C013 is reeds gepubliceerd en bevat gegevens over de langetermijn veiligheid van cenobamaat. ^[11]

Studie C021 ^[12]

Studie C021 is een open-label, enkelarmige, langetermijn studie naar de veiligheid en farmacokinetiek van cenobamaat bij 1.347 deelnemers. Patiënten werden behandeld met placebo of 200 mg cenobamaat waarbij toenames tot 400 mg cenobamaat waren toegestaan. De studie omvatte een open-label behandelingsperiode van 12 maanden, bestaande uit een titratiefase van 12 weken gevolgd door een open-label onderhoudsfase. Vanwege het gebrek aan een controlearm zullen de (interim)resultaten worden meegenomen als ondersteunend bewijs bij de ongunstige effecten.

Tenslotte zijn er twee meta-analyses gepubliceerd waarin de resultaten van de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies C017 en C013 zijn gecombineerd: Lattanzi (2020) en Zhang (2021). ^[13, 14] Er is gekozen om alleen de resultaten van Zhang et al. mee te nemen, omdat deze de meeste conservatieve analyse gebruikt ('intention-to-treat').

Vergelijkende behandeling

In alle studies is cenobamaat alleen onderzocht ten opzichte van placebo. Dit betekent dat alleen een indirecte vergelijking ten opzichte van andere anti-epileptica kan worden gemaakt. Hierbij is zo veel mogelijk gebruik gemaakt van Cochrane reviews over deze anti-epileptica als adjuvantia. In tweede instantie is afgezien van een indirecte vergelijking met clobazam, vanwege de beperkte hoeveelheid

studiegegevens als adjuvans bij partiële epilepsie die geschikt zijn om te gebruiken voor een indirecte vergelijking. Van brivaracetam, gabapentine, pregabaline, topiramaat en zonisamide waren de Cochrane reviews geüpdatet. De geïncludeerde referenties van de vergelijkende adjuvantia staan tevens in bijlage 1.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport in de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6.

Directe vergelijking cenobamaat t.o.v. placebo

≥50% responderpercentage

Resultaten over de effectiviteit van cenobamaat staan weergegeven in Tabel 1. Het ≥50% responderpercentage in de placebogroep bedroeg 22% vergeleken met 41% voor de cenobamaat 100 mg groep (p=0,032), 58% voor de cenobamaat 200 mg groep (p<0,001) en 60% voor de cenobamaat 400 mg groep (p<0,001 t.o.v. placebo).

Reductie in aanvalsfrequentie

De mediane procentuele verandering ten opzichte van baseline was -24,0% (interquartile range [IQR] -45,0% tot -7,0%) voor de placebogroep, -35,5% (-62,5% tot -15,0%; p=0,0071) voor de cenobamaat 100 mg groep, en -55,0% voor zowel de cenobamaat 200 mg groep (-73,0% tot -23,0%; p<0,0001) als de 400 mg groep (-85,0% tot -28,0%; p<0,0001). [9]

Tijdens de 12-weken durende onderhoudsfase bereikten respectievelijk 4%, 11% en 21% van de patiënten een 100% reductie in aanvallen (aanvalsvrij) voor de cenobamaat 100 mg, 200 mg en 400 mg groep t.o.v. 1% in de placebogroep. Voor de 200 mg groep en de 400 mg groep was dit verschil statistisch significant (respectievelijk, p=0,0022 en p<0,0001).

Tabel 1. Gunstige effecten van cenobamaat t.o.v. placebo

Studie C017	Placebo	Dagdosering cenobamaat		
		100 mg	200 mg	400 mg
	N=106	N=108	N=109	N=111
<i>Primaire uitkomstmaat</i> ^a				
≥50% responderpercentage ^b	23 (21,7%)	44 (40,7%)	63 (57,8%)	67 (60,4%)
<i>Secundaire uitkomstmaten</i> ^a				
Reductie in aanvalsfrequentie, mediaan (IQR)	-24,0% (-45 tot -7,0%)	-35,5% (-62,5 tot -15,0%)	-55,0% (-73,0% tot -23,0)	-55,0% (-85,0% tot -28,0)
100% reductie (aanvalsvrij) ^c	1,0%	3,9%	11,2%	21,1%

^a Voor registratie in de Europese Unie. Vanwege andere eisen bij de EMA en de FDA verschillen de primaire en secundaire uitkomstmaten. In de VS was de reductie in aanvalsfrequentie de primaire uitkomstmaat (hier was de studie tevens op gepowered) en het percentage responders de secundaire uitkomstmaat.

^b Gebaseerd op de modified ITT, waarbij zowel de titratiefase als de onderhoudsfase worden meegenomen (18 weken) (n=434).

^c Gebaseerd op de modified ITT in de onderhoudsfase, i.e. patiënten die de onderhoudsfase voltooiden (n=397).

Indirecte vergelijking cenobamaat t.o.v. tweede voorkeurs adjuvantia

In tabel 2 wordt de effectiviteit, gedefinieerd aan de hand van ≥50%

responderpercentage en het percentage aanvalsvrije patiënten, van cenobamaat en de andere tweede voorkeurs adjuvantia uiteengezet. De resultaten zijn weergegeven ongeacht de dosering tenzij anders aangegeven. Wat betreft het $\geq 50\%$ responderpercentage lijkt cenobamaat overeen te komen met de bestaande middelen, gekeken naar de percentages en de overlappende betrouwbaarheidsintervallen van de relatieve risico's (zelfde orde van grootte als pregabaline en topiramaat). Op basis van een naïeve vergelijking lijkt het percentage aanvalsvrije patiënten hoger op behandeling met cenobamaat.

Tabel 2. Naïeve indirecte vergelijking gunstige effecten cenobamaat en tweede voorkeurs adjuvantia t.o.v. placebo

	Aantal geïncludeerde onderzoeken met aantal patiënten	Voor placebo gecorrigeer de respons (%)	Relatief risico (RR) respons (95% BI)	Voor placebo gecorrigeerde aanvalsvrijheid (%)	Relatief risico (RR) aanvalsvrijheid (95% BI)	Bron
cenobamaat	2 studies – n=658 (8-12 weken) ^a	26%	2,06 (1,70 – 2,51)	10%	5,32 (2,94 – 9,62)	Meta-analyse; Zhang (2021) ^[14]
brivaracetam	6 studies – n=2.411 (7-16 weken)	15%	1,81 (1,53 – 2,14)	2%	5,89 (2,30 – 15,13)	Cochrane review; Bresnahan (2019) ^[15]
gabapentine	6 studies – n = 1.206 (12-14 weken)	11%	1,89 (1,40 – 2,55)	- ^b	- ^b	Cochrane review; Panebianco (2021) ^[16]
perampanel	3 studies – n = 872 ^c (13 weken)	16%	1,80 (1,38 – 2,35)	2%	2,93 (0,99 – 8,71)	Meta-analyse; Hsu (2013) ^[17]
pregabaline	7 studies – n = 2.193 (12-17 weken)	24%	2,28 (1,52 – 3,42)	3%	3,94 (1,50 – 10,37)	Cochrane review; Panebianco (2019) ^[18]
topiramaat	12 studies – n = 1.650 (11-19 weken)	28%	2,71 (2,05 – 3,59)	4% ^d	3,67 (1,79 – 7,54) ^d	Cochrane review; Bresnahan (2019) ^[19]
zonisamide	7 studies – n = 1.429 (8-12 weken)	21%	1,86 (1,60 – 2,17)	- ^e	- ^e	Cochrane review; Brigo (2020)

^a Gebaseerd op de meta-analyse van Zhang (2021).

^b Aanvalsvrijheid was gerapporteerd in slechts 2 van de 6 studies. Vanwege het lage aantal patiënten dat aanvalsvrijheid bereikte zijn de resultaten niet opgenomen in de meta-analyse.

^c In de Cochrane meta-analyse van perampanel zijn de resultaten per dosering (4, 8, 12 mg) weergegeven. Voor de leesbaarheid van de tabel zijn alleen de resultaten voor 8 mg perampanel (DDD) weergegeven.

^d Gerapporteerd in 7 van de 12 studies.

^e Niet gerapporteerd.

3.3.1 Overige overwegingen

Directe vergelijking cenobamaat t.o.v. placebo

In subgroepanalyses in studie C017 werd een statistisch significante afname aangetoond ongeacht het type aanval (focaal bewust, focaal onbewust, focaal naar bilateraal tonisch-clonisch). Alleen de cenobamaat 100 mg groep liet geen statistisch significante afname zien in het aantal focaal bewuste aanvallen ten opzichte van placebo. Tevens leek het behandel-effect constant ongeacht de achtergrondtherapie. In patiënten op benzodiazepines (clobazam) en lamotrigine werd echter een verminderd effect gezien, waardoor hogere doseringen van cenobamaat nodig waren om hetzelfde aantal responders te bereiken. Deze aanbeveling is opgenomen in de SmPC van cenobamaat. ^[1]

In de geregistreerde indicatie van cenobamaat komt als enige van de adjuvantia de toevoeging 'een behandelvoorgeschiedenis van ten minste twee anti-epileptica' voor. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft aangegeven dat de indicatietekst eigenlijk dubbelop is ('onvoldoende onder controle' suggereert al dat er eerdere behandelingen zijn gegeven; de toevoeging 'na een behandelingsvoorgeschiedenis van ten minste twee eerdere anti-epileptica' is dan redundant). De plaatsing van cenobamaat verschilt echter niet ten opzichte van de andere adjuvantia.

De resultaten van de C013 studie, met een onderhoudsfase van 6 weken, waren in lijn met de resultaten van de 'pivotal' C017 studie (zie Tabel 3). Gecorrigeerd voor het placebo-effect was het percentage responders in de C013 studie 28% versus 36% in de 200 mg cenobamaat groep in de C017 studie, de reductie in aanvalsfrequentie 34% versus 31% en het percentage aanvalsvrije patiënten 18% versus 10%. De kortere onderhoudsfaseduur van 6 weken in de C013 studie kan mogelijk verklaren waarom het percentage aanvalsvrije patiënten hoger is vergeleken met de C017 studie.

Tabel 3. Gunstige effecten in studie C013

Studie C013	Placebo	Cenobamaat
		200 mg
	N=108	N=113
<i>Primaire uitkomstmaat</i>		
Reductie in aanvalsfrequentie	-21,5%	-55,6% (p<0,0001)
<i>Secundaire uitkomstmaten</i>		
≥50% responders	22,2%	50,4% (p<0,0001)
100% reductie (aanvalsvrij) ^a	9 (9,1%)	28 (27,5%) (p=0,0003)

^a Gebaseerd op patiënten die de onderhoudsfase van 6 weken voltooiden (n=201).

Gepubliceerde gegevens over de langetermijn effectiviteit van cenobamaat zijn beschikbaar in 49 patiënten afkomstig uit de OLE van studie C017, de OLE van studie C013 en studie C021. Van de patiënten bleef 78% cenobamaat gebruiken tot de data cut-off. De mediane blootstelling was 5,6 jaar (bereik: 3 tot 8 jaar). Bij 82% van de patiënten daalde de aanvalsfrequentie, bij 16% nam deze toe. Daarnaast bereikte 16% aanvalsvrijheid voor meer dan 6 maanden. ^[20] In de beoordeling van cenobamaat door NICE worden daarnaast kort de resultaten met betrekking tot het

percentage aanvalsvrije patiënten genoemd van de lopende OLE studie van C017. Vanuit de studie stroomden 355 patiënten door in de OLE (mediane behandelduur: niet vermeld). Van de patiënten die 300 mg cenobamaat gebruikten, bleef 23% aanvalsvrij voor 1 jaar. Hierbij werd de kanttekening geplaatst dat er een risico was op attritiebias vanwege de grote uitval van patiënten tijdens de follow-up en geen vergelijking kon worden gemaakt omdat het een enkelarmige studie betrof. [21]

Kwaliteit van leven data is niet gepresenteerd in de EPAR. Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat voor patiënten met epilepsie, maar wordt vaak zijdelings meegenomen in registratiestudies. In de studie van Elizebath (2021) is de kwaliteit van leven gemeten bij 37 patiënten met behulp van de QOLIE-31 survey. [20] Aangezien dit een enkelarmige studie was, kan er geen uitspraak worden gedaan over het effect op kwaliteit van leven tussen cenobamaat en de standaardbehandeling. Verder werd kwaliteit van leven alleen gemeten in 37 patiënten die de behandeling *niet* vroegtijdig staakten. Omdat de kwaliteit van leven gegevens als weinig informatief worden beschouwd, worden ze achterwege gelaten.

Indirecte vergelijking cenobamaat t.o.v. tweede voorkeurs adjuvantia

Cenobamaat lijkt een vergelijkbaar effect te hebben op het $\geq 50\%$ responderpercentage en een groter effect op het percentage aanvalsvrije patiënten dan tweede voorkeurs adjuvantia op basis van een naïeve indirecte vergelijking. Het trekken van harde conclusies over een kwantitatief verschil in effectiviteit is echter niet mogelijk, vanwege methodologische problemen inherent aan de indirecte vergelijking. Zo zijn er verschillen in onder andere de landen en de periode waarin de onderzoeken zijn verricht, de inclusiecriteria, de studieopzet en -duur, de kwaliteit van de studies (risico op bias), de groepsgrootte, het gebruik van andere anti-epileptica, het mediane aantal aanvallen, de epilepsieduur en het aandeel patiënten met focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. Op basis van een naïeve indirecte vergelijking kan niet overtuigend bewezen worden dat het grotere effect van cenobamaat resulteert in een klinisch relevant verschil t.o.v. andere tweede voorkeurs anti-epileptica die als adjuvans worden ingezet.

3.3.2 *Conclusie gunstige effecten*

Ten opzichte van placebo resulteert toevoeging van cenobamaat aan de achtergrondtherapie in een hoger $\geq 50\%$ responderpercentage, in een grotere reductie in aanvallen en in meer aanvalsvrije patiënten gedurende de studieduur van 3 maanden. Voor de cenobamaat 100 mg verschilde het percentage aanvalsvrije patiënten niet statistisch significant ten opzichte van placebo. Betrouwbare gegevens over de langetermijn effectiviteit van cenobamaat missen nog, maar de eerste gegevens laten zien dat de effectiviteit aanhoudt. Het is niet duidelijk wat het effect van cenobamaat op de kwaliteit van leven is. Op basis van een naïeve indirecte vergelijking blijft het onzeker of de gunstige effecten van cenobamaat overeenkomen met die van de tweede voorkeurs adjuvantia brivaracetam, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

3.4 **Ongunstige effecten**

Het veiligheidsprofiel van cenobamaat is gebaseerd op een totaal van 2,564 patiënten uit 26 studies (C017 + OLE, C013 + OLE, C021 en 23 fase 1 studies). De gemiddelde behandelduur met cenobamaat bedroeg 192,6 weken (ruim 3 jaar). De vaakst gemelde bijwerkingen waren slaperigheid, duizeligheid, vermoeidheid en hoofdpijn. De meeste bijwerkingen waren mild of matig en van voorbijgaande aard.

Directe vergelijking cenobamaat t.o.v. placebo

Tabel 4 toont de interventiegerelateerde ongunstige effecten en de incidentie

stakers in studie C017.

Tabel 4. Ongunstige effecten^a cenobamaat t.o.v. placebo

Studie	Placebo	Dagdosering cenobamaat		
		100 mg	200 mg	400 mg
C017	N=108	N=108	N=110	N=111
Interventiegerelateerde ongunstige effecten, n (%)	46 (42,6)	62 (57,4)	72 (65,5)	92 (82,9)
Stakers als gevolg van ongunstige effecten, n (%)	5 (4,6)	11 (10,2)	15 (13,6)	22 (19,8)

^a Op basis van de ITT populatie.

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Er was geen informatie beschikbaar over de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. In studie C017 nam het optreden van interventiegerelateerde ongunstige effecten toe met een hogere dosis cenobamaat, maar was alleen bij de 400 mg dosering statistisch significant hoger dan placebo: RR 1,00 (95% BI 0,80-1,25) voor cenobamaat 100 mg, RR 1,14 (95% BI 0,92-1,41) voor cenobamaat 200 mg en RR 1,44 (95% BI 1,20-1,73) voor cenobamaat 400 mg t.o.v. placebo (post-hoc berekend). Een hoger aantal bijwerkingen in de cenobamaat 400 mg groep werd vooral gezien bij gelijktijdige inname met clobazam. Er waren geen sterfgevallen.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Vergeleken met de placebogroep stakten statistisch significant meer patiënten de behandeling met cenobamaat 200 mg en 400 mg: RR 2,20 (0,79-6,12) voor cenobamaat 100 mg, RR 2,95 (95% BI 1,11-7,82) voor cenobamaat 200 mg en RR 4,28 (95% BI 1,68-10,90) voor cenobamaat 400 mg t.o.v. placebo (post-hoc berekend).

Bijwerkingen waren de voornaamste reden om de behandeling met cenobamaat te staken. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren, in aflopende volgorde van frequentie: ataxie (1,6% vs. 0,5% placebo), duizeligheid (1,6% vs. 0,5% placebo), slaperigheid (1,4% vs. 0,5% placebo), nystagmus (0,7% vs. 0% placebo), vertigo (0,7% vs. 0% placebo) en diplopie (0,5% vs. 0% placebo). Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en het titratieschema moet strikt worden gevolgd.

Indirecte vergelijking cenobamaat t.o.v. tweede voorkeurs adjuvantia

In tabel 5 wordt het relatief risico van stakers vanwege ongunstige effecten van tweede voorkeurs anti-epileptica ten opzichte van placebo weergegeven. Het percentage stakers vanwege ongunstige effecten lijkt vergelijkbaar tussen cenobamaat en de vergelijkende behandelingen.

Tabel 5. Stakers cenobamaat en tweede voorkeurs adjuvantia t.o.v. placebo

	% staken vanwege bijwerkingen gecorrigeerd voor placebo*	Relatief risico (RR) (95% BI) staken vanwege bijwerkingen*
cenobamaat	8%	2,79 (1,69 – 4,63)
brivaracetam	2%	1,54 (1,03 – 2,33)
gabapentine	1% ^b	1,05 (0,74 – 1,49) ^b
perampanel	- ^a	1,82 (1,01 – 3,25)
pregabaline	9%	2,65 (1,88 – 3,74)
topiramaat	8% ^b	2,37 (1,66 – 3,37) ^b
zonisamide	5% ^b	1,44 (1,08 – 1,93) ^b

^a Niet gerapporteerd.

^b Staken ongeacht oorzaak. Staken vanwege bijwerkingen is niet gerapporteerd.

In de Cochrane reviews werd geen relatief risico berekend van het totaal aan interventiegerelateerde (ernstige) bijwerkingen. Wel werden specifieke bijwerkingen die statistisch significant vaker voorkwamen ten opzichte van placebo geanalyseerd (zie Tabel 6).

Tabel 6. Ongunstige effecten van cenobamaat vergeleken met tweede voorkeurs adjuvantia bij focale epilepsie

	meest frequent (≥ 10%)	Bijwerkingen significant geassocieerd met de werkzame stof ^a
cenobamaat	somnolentie*, coördinatie- en loopstoornissen*, hoofdpijn	duizeligheid, nystagmus, misselijkheid, evenwichtsstoornis, somnolentie, overgeven, constipatie
brivaracetam	duizeligheid, slaperigheid	duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid, irritatie
gabapentine	duizeligheid, slaperigheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts	ataxie, duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid
perampanel	duizeligheid, somnolentie	duizeligheid, slaperigheid, irritatie, ataxie
pregabaline	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	ataxie, duizeligheid, slaperigheid, gewichtstoename
topiramaat	gewichtsverlies, duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid, paresthesie, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis, depressie	ataxie, verminderde concentratie, duizeligheid, vermoeidheid, paresthesie, slaperigheid, abnormaal denken, gewichtsverlies
zonisamide	duizeligheid, slaperigheid, geheugenverlies, anorexie, agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, depressie, ataxie, verlaagd bicarbonaat, diplopie	ataxie, duizeligheid, slaperigheid, agitatie, verlies van eetlust

*Samengevoegde termen: **somnolentie:** somnolentie, vermoeidheid, sedatie en hypersomnie; **coördinatie- en loopstoornissen:** duizeligheid, vertigo, evenwichtsstoornis, ataxie, loopstoornis en coördinatie afwijkend.

^a Referentie: meta-analyse Zhang et al. (2021) voor cenobamaat en de Cochrane reviews voor de andere adjuvantia.

3.4.1 Overige overwegingen

Directe vergelijking cenobamaat t.o.v. placebo

Over het algemeen nam de incidentie van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten en de incidentie stakers toe bij toename in dosering cenobamaat en bij toename van andere anti-epileptica. Een hogere startdosering en snellere titratie leidde tot ernstigere ('severe') bijwerkingen, zoals DRESS syndroom ('Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms').

Gegevens over de incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten uit studie C013 waren in lijn met de gegevens van de 'pivotal' studie C017. Toevoeging van cenobamaat 200 mg leidde tot statistisch significant meer interventiegerelateerde ongunstige effecten t.o.v. placebo: RR 1,29 (95% BI 1,00-1,67). Het aantal stakers was wel substantieel lager dan in studie C017. Dit kan worden verklaard door de langzame niet-geforceerde titratie. Hierdoor haalde 37% van de patiënten de 200 mg cenobamaat dosis niet, maar staakten ook weinig patiënten de behandeling.

Tabel 7. Ongunstige effecten studie C013

Studie C013	Placebo	Dagdosering cenobamaat
		200 mg
	N=109	N=113
Interventiegerelateerde ongunstige effecten, n (%)	50 (45,9)	67 (59,3)
Stakers als gevolg van ongunstige effecten, n (%)	3 (2,8)	5 (4,4)

In de lopende studie C021 worden langetermijn gegevens met betrekking tot de veiligheid van cenobamaat verzameld. In een interimanalyse (mediane behandelduur: 9 maanden [0,03-20,5 maanden]) hadden van de 1.339 geïncludeerde patiënten 269 (20%) de behandeling met cenobamaat gestaakt. De voornaamste reden waren bijwerkingen (51%). Meer dan 80% van de patiënten bleef echter cenobamaat gebruiken voor minimaal 6 maanden. Bijwerkingen verschilden niet van die uit de registratiestudies (sommolentie, duizeligheid en vermoeidheid). De meerderheid van de bijwerkingen was mild of matig in ernst (78%). Vanwege de lagere startdosis en een langzamere titratiesnelheid waren er geen gevallen van DRESS geïdentificeerd. Wel was er sprake van overgevoeligheid bij enkele patiënten (0,9%). Vier sterfgevallen werden gerapporteerd gedurende de studie; geen werd gerelateerd aan de behandeling. ^[12] Naar aanleiding van de resultaten van C021 is de startdosering verlaagd (van 50 mg naar 12,5 mg) en het titratieschema aangepast.

Gepoolde data van de drie studies (C017, C013 en C021) bij 1.844 deelnemers met een mediane behandelduur van 34 maanden laten tevens een lange retentieduur zien op cenobamaat. Na 2 jaar had 29% van de patiënten de behandeling met cenobamaat gestaakt. De belangrijkste reden was het optreden van bijwerkingen (38%). ^[22] Bijwerkingen waren tevens consistent met de registratiestudies. Er waren 13 sterfgevallen gemeld, waarvan geen werd gerelateerd aan de behandeling met cenobamaat.

Indirecte vergelijking cenobamaat t.o.v. tweede voorkeurs adjuvantia

Zowel cenobamaat als de andere tweede voorkeurs adjuvantia zijn geassocieerd met een toename van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten en stakers ten opzichte van placebo. De bijwerkingen zijn voornamelijk gerelateerd aan het centraal zenuwstelsel. Op basis van een naïeve indirecte vergelijking blijft het echter onzeker of de incidentie stakers overeenkomt tussen cenobamaat en de andere

adjuvantia.

3.4.2 *Conclusie ongunstige effecten*

In kortdurende registratiestudies gaat toevoeging van cenobamaat 200 mg en 400 mg aan de achtergrondtherapie gepaard met meer interventiegerelateerde ongunstige effecten en meer stakers ten opzichte van placebo. Cenobamaat 100 mg verschilde niet statistisch significant met placebo op deze uitkomstmaten. Daarnaast resulteerden een lagere startdosering en langzamere titratiesnelheid resulteerden in minder ernstige bijwerkingen en minder stakers.

Langetermijn gegevens laten zien dat cenobamaat goed wordt verdragen.

Op basis van een naïeve indirecte vergelijking blijft het onzeker of de ongunstige effecten van cenobamaat overeenkomen met die van de tweede voorkeurs adjuvantia brivaracetam, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

3.5 **Ervaring**

De ervaring met cenobamaat is weergegeven in tabel 8.

3.5.1 *Conclusie ervaring*

De ervaring met cenobamaat is beperkt, net als de ervaring met brivaracetam en perampanel. Pregabaline kent voldoende ervaring en gabapentine, topiramaat en zonisamide kennen een ruime ervaring.

Tabel 8. Ervaring met cenobamaat vergeleken met andere tweede voorkeurs adjuvantia

	<i>cenobamaat</i>	<i>brivaracetam</i>	<i>gabapentine</i>	<i>perampanel</i>	<i>pregabaline</i>	<i>topiramaat</i>	<i>zonisamide</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (markttoelating: 2021)	X (markttoelating in 2016, 13.534 uitgiftes in 2020)		X (markttoelating in 2012, 5.234 uitgiftes in 2020)			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>					X (2004)		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>			X (1999)			X (1995)	X (1989)

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Cenobamaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met het zeldzame familiaal korte-QT syndroom. De andere adjuvantia kennen geen bijzondere contra-indicaties afgezien van overgevoeligheid.

Specifieke groepen

Er zijn geen gegevens beschikbaar van cenobamaat bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar. Diverse anti-epileptica zijn geregistreerd voor jonge kinderen, startend vanaf 2 jaar bij topiramaat, 4 jaar bij brivaracetam en perampanel en 6 jaar bij gabapentin en zonisamide. Cenobamaat kent voor deze specifieke groep dan ook geen voordeel.

Interacties

Cenobamaat kan de concentratie van clobazam verhogen en de concentratie van lamotrigine verlagen (met -21%, -35% en -52% voor cenobamaat 100, 200 en 400 mg/dag). Andersom hadden andere anti-epileptica geen klinisch relevante invloed op de plasmaconcentratie van cenobamaat. Cenobamaat kan de blootstelling van geneesmiddelen die door CYP3A4 en CYP2B6 worden gemetaboliseerd verminderen en de blootstelling verhogen van producten die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C19.

In grote lijnen geven perampanel en topiramaat tevens veel aanleiding tot interacties, terwijl brivaracetam, gabapentine en pregabaline minder aanleiding geven tot interacties. Voor de specifieke interacties wordt naar de respectievelijke SmPC's verwezen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Waarschuwingen die bij cenobamaat worden gegeven zijn zelfmoordgedachten, ernstige huidreacties (DRESS, syndroom van Steven-Johnson), QT-verkorting en lactose-intolerantie.

Overig

Voor aanvallen met een focaal begin zijn gabapentine, topiramaat en zonisamide tevens geregistreerd als monotherapie. Perampanel en topiramaat zijn tevens geregistreerd voor primair generaliseerde tonisch-klonische aanvallen.

3.6.1 *Conclusie toepasbaarheid*

Cenobamaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met het extreem zeldzame genetische familiaal korte QT-syndroom. In tegenstelling tot cenobamaat kunnen veel andere tweede voorkeurs adjuvantia wel bij kinderen worden ingezet. Verder gelden voor alle tweede voorkeurs adjuvantia specifieke interacties en waarschuwingen. De toepasbaarheid van cenobamaat is niet identiek aan, maar grotendeels overeenkomstig met die van tweede voorkeurs adjuvantia.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van cenobamaat is weergegeven in tabel 9.

3.7.1 *Conclusie gebruiksgemak*

Het gebruiksgemak van cenobamaat is in grote lijnen overeenkomstig met dat van de andere tweede voorkeurs adjuvantia. Cenobamaat moet langzaam worden getitreerd, terwijl bij brivaracetam geen dosistitratie nodig is.

Tabel 9. Gebruiksgemak van cenobamaat vergeleken met tweede voorkeurs adjuvantia

	<i>cenobamaat</i>	<i>brivaracetam</i>	<i>gabapentine</i>	<i>perampanel</i>	<i>pregabaline</i>	<i>topiramaat</i>	<i>zonisamide</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	oraal	oraal	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	1 dd	2 dd	3 dd	1 dd	2-3 dd	1-2 dd	1-2 dd

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Directe vergelijking cenobamaat t.o.v. placebo

In een 'pivotal' gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie (duur: 12 weken) bij 437 patiënten met focale epilepsie na minstens één eerder anti-epilepticum resulteerde adjuvante therapie met cenobamaat in een hoger $\geq 50\%$ responderpercentage, een reductie in aanvalsfrequentie en in meer aanvalsvrije patiënten ten opzichte van placebo. Het behandeldeffect nam toe bij toenemende dosering cenobamaat (100 mg, 200 mg, 400 mg). In de studies van cenobamaat bereikte 4 tot 28% (afhankelijk van de gebruikte dosering en studie) van de patiënten aanvalsvrijheid ondanks een mediaan van 4 gefaalde therapieën. Chen et al. (2018) concludeerden dat na falen van twee eerdere anti-epileptica gemiddeld slechts 4,4% van de patiënten nog aanvalsvrijheid bereikt. Na het falen van drie anti-epileptica is dat nog maar 2,1%. Cenobamaat zit daar met 4 tot 28% aanvalsvrijheid boven. Of dit effect ook in de praktijk wordt gezien, is nog onzeker, maar de eerste langetermijn gegevens lijken veelbelovend (i.e. 23% aanvalsvrij voor langer dan 1 jaar).

Toevoeging van cenobamaat 200 mg en 400 mg aan de achtergrondtherapie ging gepaard met meer interventiegerelateerde ongunstige effecten en meer stakers ten opzichte van placebo. Cenobamaat 100 mg verschilde niet statistisch significant met placebo op deze uitkomstmaten. Een lagere startdosering en langzamere titratiesnelheid resulteerden in minder ernstige bijwerkingen en minder stakers. Het is dan ook belangrijk dat in de praktijk het titratieschema in acht wordt genomen. Bijwerkingen waren mild tot matig en centraal van aard. Langetermijn gegevens laten bovendien zien dat cenobamaat goed wordt verdragen, zeker wanneer een langzame titratie wordt gehanteerd.

Indirecte vergelijking cenobamaat t.o.v. tweede voorkeurs adjuvantia

Op basis van een naïeve indirecte vergelijking blijft het onzeker hoe de gunstige en ongunstige effecten van cenobamaat zich verhouden tot de andere tweede voorkeurs adjuvantia. De studies verschillen daarvoor teveel in onder andere de studieopzet en –duur en de onderzoekspopulatie. Daarentegen zijn er geen aanwijzingen dat cenobamaat minder effectief of veilig is dan de andere adjuvantia. Daarnaast is het belangrijk in ogenschouw te nemen dat in de praktijk de keuze voor het meest passende anti-epilepticum niet alleen afhangt van de effectiviteit en de bijwerkingen, maar ook van de voorafgaande medicatie, de interacties met de huidige medicatie en de persoonlijke voorkeuren van de patiënt en de behandelaar. Tenslotte blijft er, gezien de naar schatting 30% van de patiënten die niet aanvalsvrij worden op de huidige anti-epileptica, een behoefte bestaan voor innovatieve anti-epileptica.

Concluderend heeft cenobamaat (Ontozry®) een gelijke waarde ten opzichte van andere tweede voorkeur anti-epileptica die als adjuvans worden ingezet bij patiënten met focale epilepsie na een behandelgeschiedenis van tenminste twee anti-epileptica.

De ervaring met cenobamaat is beperkter ten opzichte van de andere tweede voorkeurs adjuvantia. Voornamelijk gabapentine, topiramaat en zonisamide kennen een ruime ervaring. De toepasbaarheid van cenobamaat is minder breed, omdat cenobamaat in tegenstelling tot de andere middelen niet kan worden ingezet bij

kinderen. Verder kent elk anti-epilepticum zijn eigen interacties, waarschuwingen en voorzorgen. Het gebruiksgemak van cenobamaat is vergelijkbaar met dat van de andere adjuvantia.

4.2

Eindconclusie

Cenobamaat voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van de tweede voorkeurs adjuvantia brivaracetam, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij alle vormen van focale (voorheen partiële) epilepsie zijn carbamazepine, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine en valproïnezuur middelen van eerste keus als onderhoudsbehandeling. Middelen van tweede keus zijn brivaracetam, clobazam (alleen als 'add-on'), gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

5.2 Nieuw advies

Bij alle vormen van focale (voorheen partiële) epilepsie zijn carbamazepine, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine en valproïnezuur middelen van eerste keus als onderhoudsbehandeling. Middelen van tweede keus zijn brivaracetam, clobazam (alleen als 'add-on'), cenobamaat, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2021 met de volgende zoektermen:
cenobamate AND focal epilepsie

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Krauss 2020, ^[9] EPAR cenobamaat <u>Studie C017</u>	Internationaal, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dosis-respons, fase 2 studie Studieduur: 8 weken nulmeting, 6 weken titratiefase en 12 weken onderhoudsfase	N=437 (1:1:1:1 gerandomiseerd naar 100 mg, 200 mg, 400 mg cenobamaat of placebo)	Volwassen patiënten (18-70 jaar) met focale epilepsie volgens de ILEA criteria, met ongecontroleerde epilepsie (ten minste 4 aanvallen per 28 dagen) en op een stabiele dosis van 1-3 anti-epileptica voor minimaal 4 weken voor de start van de studie.	Interventie: cenobamaat (100 mg, 200 en 400 mg) Vergelijkende behandeling: placebo Beide behandelingen worden toegevoegd aan de achtergrondbehandeling.	<u>Effectiviteit</u> Primair: % responders (vermindering in aanvalsfrequentie van minstens 50% tussen de nulmeting en de onderhoudsfase). Secundair: verandering in aanvalsfrequentie van voor de behandeling t.o.v. de onderhoudsfase. <u>Veiligheid en tolerantie</u>	De primaire analyse voor de EU bedroeg de patiënten gebruikt die de titratiefase hadden voltooid en minstens 1 dosis cenobamaat in de onderhoudsfase hebben gekregen (<i>modified intention to treat subjects in maintenance phase</i> , MITT-M). Vanwege verschillen in eisen van de respectievelijke registratieautoriteiten verschilden de primaire en secundaire uitkomsten in de EU van die van de VS. Er is gepowered op de verandering in aanvalsfrequentie (de primaire uitkomstmaat in de VS).

<p>Chung, 2020 ^[10] EPAR cenobamaat <u>Studie C013</u></p>	<p>Internationaal, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, fase 2 studie</p> <p>Studieduur: 4 of 8 weken nulmeting, 6 weken titratiefase en 6 weken onderhoudsfase</p>	<p>N=222 (1:1 gerandomiseerd naar 200 mg cenobamaat of placebo)</p>	<p>Volwassen patiënten (18-65 jaar) met focale epilepsie volgens de ILEA criteria, met ongecontroleerde epilepsie (ten minste 3 aanvallen per 28 dagen) en op een stabiele dosis van 1-3 anti-epileptica voor minimaal 4 weken voor de start van de studie.</p>	<p>Interventie: cenobamaat (200 mg) Vergelijkende behandeling: placebo</p> <p>Beide behandelingen worden toegevoegd aan de achtergrondbehandeling.</p>	<p><u>Effectiviteit</u> Primair: verandering in aanvalsfrequentie van voor de behandeling t.o.v. de onderhoudsfase. Secundair: 50% responder percentage, aanvalsfrequentie per type aanval Post-hoc: 75%, 90% en 100% responders</p> <p><u>Veiligheid en tolerantie</u></p>	
<p>Sperling 2020 ^[12] <u>Studie C021</u></p>	<p>Lopende, multicenter, enkelarmige, open-label veiligheidsstudie</p> <p>Studieduur: 3 weken screening, 12 weken titratiefase, gevolgd door een onderhoudsfase tot minimaal 12 maanden</p>	<p>N=1.347, waarvan n=1.339 minstens een dosering cenobamaat hebben gehad.</p>	<p>Volwassen patiënten (18-70 jaar) met focale epilepsie volgens de ILEA criteria, met ongecontroleerde epilepsie (ten minste 3 aanvallen per 28 dagen) en op een stabiele dosis van 1-3 anti-epileptica voor minimaal 3 weken voor de start van de studie. Nervus vagus stimulatie was toegestaan.</p>	<p>Interventie: cenobamaat</p> <p>Cenobamaat wordt toegevoegd aan 1-3 andere anti-epileptica</p>	<p>Primair: lange termijn veiligheid, incidentie van DRESS Secundair: PK van cenobamaat bij gelijktijdig fenytoïne en fenobarbital gebruik.</p>	<p>Het betreft de resultaten van een interimanalyse (mediane blootstelling aan cenobamaat: 9 maanden).</p> <p>Andere anti-epileptica konden gedurende de studie worden ingeslopen, uitgeslopen of aangepast in dosering.</p>
<p>Vergelijkende behandelingen</p>						

Bresnahan, 2019 ^[15] Cochrane	Meta-analyse (6 RCT's) Behandelduur: 7-14 weken	N=2.411	Focale therapieresistente epilepsie	Brivaracetam vs placebo	% met ≥ 50% respons % aanvalsvrije patiënten. % staken Bijwerkingen	6 RCT's, waarvan 1 bij gegeneraliseerde epilepsie
Bresnahan, 2019 ^[23] Cochrane	Samenvatting resultaten. Behandelduur 9-16 weken	N=196 (4 cross-over studies)	Focale en gegeneraliseerde therapieresistente epilepsie	Clobazam vs placebo	% met ≥ 50% respons (slechts in 2 van de 4 studies gerapporteerd). % aanvalsvrije patiënten	Meta-analyse niet mogelijk vanwege heterogeniteit tussen de studies
Panebianco, 2021 ^[16] Cochrane	Meta-analyse (6 RCT's) Behandelduur: 12-14 weken	N=1.206	Focale therapieresistente epilepsie	Gabapentine vs placebo	% met ≥ 50% respons % aanvalsvrije patiënten. % staken Bijwerkingen	
Hsu, 2013 ^[17]	Meta-analyse (5 RCT's) Behandelduur: 4-13 weken	N=1.678	Focale therapieresistente epilepsie	Perampanel vs placebo	% met ≥ 50% respons % aanvalsvrije patiënten	Cochrane review niet beschikbaar
Panebianco, 2019 ^[18] Cochrane	Meta-analyse (7 RCT's) Behandelduur: 12-17 weken	N=2.193	Focale therapieresistente epilepsie	Pregabaline vs placebo	% met ≥ 50% respons % aanvalsvrije patiënten. % staken Bijwerkingen	
Bresnahan, 2019 ^[19] Cochrane	Meta-analyse (12 RCT's) Behandelduur: 11-19 weken	N=1.650	Focale therapieresistente epilepsie	topiramaat	% met ≥ 50% respons % aanvalsvrije patiënten. % staken Bijwerkingen	
Brigo, 2020 ^[24] Cochrane	Meta-analyse (7 RCT's) Behandelduur: 12 weken	N=1.429	Focale therapieresistente epilepsie	zonisamide	% met ≥ 50% respons % staken Bijwerkingen	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Elizabeth, 2021	Kleine QoL-studie in een selectie van patiënten uit C017, C013 en C021.
Vernillet, 2020	PK-studie
Rosenfeld, 2021	Post-hoc subgroepanalyse van C017

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken cenobamaat
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) cenobamaat
Nederlandse Vereniging voor Neurologie	2020	Richtlijn Epilepsie
EMA	2018	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders

Bijlage 5: Risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chung 2020	+	+	+	+	+	+	+
Krauss 2020	+	+	+	+	+	+	+

Studie C017 - Krauss (2020): attritiebias: 82% voltooide de studie. Voornaamste reden was staken vanwege ongunstige effecten. Sensitiviteitsanalyses waar in een 'jump to reference' methode werd toegepast, lieten nog steeds significante effecten zien voor 200 mg en 400 mg. Geen noemenswaardige verschillen in attritie tussen armen.

Literatuur

1. CHMP. SmPC cenobamaat. 2021.
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Epilepsie 2020.
3. Zorginstituut. Beoordeling brivaracetam (Briviact®) 2016.
4. Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 83: 1968-77.
5. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018; 75: 279-86.
6. Volksgezondheidszorg.info. Prevalentie epilepsie in huisartsenpraktijk / Nieuwe gevallen epilepsie in huisartsenpraktijk. 2021. Geraadpleegd op via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/epilepsie/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-epilepsie-huisartsenpraktijk>.
7. Zorginstituut. Beoordeling perampanel (Fycompa®). 2014.
8. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2018. Geraadpleegd op via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf.
9. Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 38-48.
10. Chung SS, French JA, Kowalski J, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology* 2020; 94: e2311-e22.
11. French JA, Chung SS, Krauss GL, et al. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia* 2021; 62: 2142-50.
12. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia* 2020; 61: 1099-108.
13. Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, et al. Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2020; 34: 1105-20.
14. Zhang L, Wang J and Wang C. Efficacy and safety of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2021; 144: 58-66.
15. Bresnahan R, Panebianco M and Marson AG. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.
16. Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, et al. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021.
17. Hsu W, Sing C, He Y, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Safety of Perampanel in the Treatment of Partial-onset Epilepsy 2013.
18. Panebianco M, Bresnahan R, Hemming K, et al. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.
19. Bresnahan R, Hounsome J, Jette N, et al. Topiramate add-on therapy for drug-

- resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019.
20. Elizebath R, Zhang E, Coe P, et al. Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy Behav* 2021; 116: 107796.
 21. NICE. Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. 2021. Geraadpleegd op via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753/chapter/3-Committee-discussion>.
 22. Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ, et al. Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. *Epilepsia*; n/a.
 23. Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Williamson J, et al. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019.
 24. Brigo F, Lattanzi S, Igwe SC, et al. Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020.