

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

Uw brief van
3 november 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P2729045

Datum
25 januari 2007

Ons kenmerk
PAK/27006057

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/03: zonisamide (Zonegran®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 november 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot zonisamide (Zonegran®) capsules 25 mg, 50 mg en 100 mg. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/03.

Zonisamide capsules zijn bestemd voor de adjuvante behandeling van primaire partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij volwassen patiënten.

Volgens CFH-rapport 07/03 heeft zonisamide een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met gabapentine, pregabaline en levetiracetam. Zonisamide kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met levetiracetam en gabapentine en kan worden opgenomen op bijlage 1A in cluster ON03AXBO met een standaarddosis van 300 mg.

Concluderend adviseert het CVZ u om zonisamide op te nemen op bijlage 1A. Wij wijzen u er op dat aan de aanspraak op levetiracetam en gabapentine nadere voorwaarden zijn verbonden. Het CVZ adviseert u om deze voorwaarden ook van toepassing te verklaren op zonisamide.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van bestuur

Rapport

**CFH-rapport 07/03
zonisamide (Zonegran®)**

Op 25 januari 2007 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

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

Volgnummer

26095859

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	zonisamide (Zonegran®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	2.a.8.	Conclusie therapeutische waarde
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3 november 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Zonegran®

1. Inleiding

In de brief van 3 november 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Zonegran®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. zonisamide (Zonegran®)

Samenstelling

Harde capsule; 25, 50, of 100 mg zonisamide

Geregistreerde indicatie

Adjuvante behandeling van primair partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij volwassen patiënten.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor. Volgens de fabrikant kan zonisamide met levetiracetam (Keppra®) en gabapentine (Neurontin®) in cluster ON03AXBO V worden opgenomen.

Daarnaast wordt voorgesteld om aan de vergoeding nadere voorwaarden te verbinden middels vermelding op bijlage 2, analoog aan de voorwaarden die gelden voor gabapentine en levetiracetam.

2.a.2. 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 al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. In het cluster ON03AXBO V zijn deze twee geneesmiddelen geplaatst voor de adjuvante behandeling van refractaire partiële epilepsie. Naar het oordeel van de CFH dient dan ook een vergelijking te worden gemaakt met zowel gabapentine als levetiracetam.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Zonisamide is door de EMEA geregistreerd voor de indicatie 'adjuvante therapie van partiële epileptische aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten'.

Levetiracetam is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar met pas gediagnosticeerde epilepsie. Levetiracetam is geïndiceerd als adjuvante therapie · voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen mét of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en

kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.
· voor de behandeling van myoclonie aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.

Gabapentine is geïndiceerd voor de adjuvante therapie van partiële epileptische aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 12 jaar.

Conclusie: Zonisamide, levetiracetam en gabapentine kunnen worden toegepast bij de behandeling van partiële epilepsie. Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Zonisamide is beschikbaar in harde capsules, gabapentine in capsules en tabletten en levetiracetam is leverbaar in omhulde tabletvorm. De drie middelen worden oraal toegediend.

Conclusie: zonisamide, gabapentine en levetiracetam hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Zonisamide is geregistreerd voor behandeling van volwassenen, levetiracetam is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 4 jaar en ouder. Gabapentine kan worden toegepast vanaf 12 jaar.

Er zijn verschillen tussen de drie middelen voor wat betreft de minimum leeftijd waarbij de geneesmiddelen kunnen worden toegepast. Er is echter geen sprake van een geneesmiddel dat uitsluitend bestemd is voor gebruik bij kinderen. Hiermee is er geen sprake van een verschil in leeftijdscategorie.

Conclusie: zonisamide, gabapentine en levetiracetam zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het Farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van zonisamide¹ dat is toegevoegd als bijlage.

Op grond van een vergelijkbare werkzaamheid en een vergelijkbaar bijwerkingenpatroon kan worden geconcludeerd dat zonisamide als adjuvante behandeling bij refractaire partiële epilepsie een therapeutische waarde heeft die vergelijkbaar is met die van levetiracetam en gabapentine. Wel lijken bij zonisamide relatief meer ernstige bijwerkingen voor te komen. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek kan vooralsnog echter geen definitieve conclusie over de relatieve veiligheid worden getrokken en blijft voorzichtigheid geboden. Op basis van indirect vergelijkend onderzoek is vooralsnog onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in veiligheid. De ervaring is ruim. De keuze voor een specifiek adjuvans bij de behandeling van refractaire partiële epilepsie is afhankelijk van de individuele situatie.

Conclusie: Er is geen sprake van klinisch relevante verschillen

in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Zonisamide, gabapentine en levetiracetam zijn onderling vervangbaar.

2.a.5. Standaarddosering

Door de WHO is de DDD voor zonisamide vastgesteld op 200 mg². Het doseringsadvies van de registratie-autoriteiten meldt echter dat voor zonisamide doses van 300 tot 500 mg per dag hebben aangetoond effectief te zijn. De DDD ligt hiermee lager dan de door de registratie-autoriteiten geadviseerde minimale onderhoudsdosis. De fabrikant geeft aan dat in de VS, waar zonisamide sinds 2000 is geregistreerd als adjuvante behandeling van refractaire epilepsie bij volwassenen, de gemiddelde dosis tussen de 259 en 279 mg/dag ligt.

Volgens het Verstrekkingsbesluit is het niet mogelijk om als standaarddosering de DDD van 200 mg te hanteren omdat deze onder de minimale aanbevolen onderhoudsdosering van zonisamide ligt. De minimale onderhoudsdosering van 300 mg dient dan ook te worden gehanteerd als standaarddosering. Dit wordt ondersteund door gegevens van de fabrikant waaruit blijkt dat de daadwerkelijke gebruikte dosering in de Verenigde Staten tussen de 259 en 270 mg/dag ligt, dit is inclusief gebruik in de titratiefase.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Zonisamide kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met levetiracetam en gabapentine. Zonisamide kan worden opgenomen in cluster ON03AXBO V met een standaarddosering van 300 mg.

2.a.7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport zonisamide (Zonegran®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD-index 2006.

2.a.8. Conclusie therapeutische waarde

Zonisamide kan worden toegepast als adjuvans bij de behandeling van partiële epilepsie, met of zonder secundaire generalisatie. De verschillen met levetiracetam, gabapentine en pregabaline in werkzaamheid en bijwerkingenfrequentie lijken beperkt maar kunnen nog niet definitief worden vastgesteld. Wel verschilt de aard van het bijwerkingenprofiel, die een rol kan spelen bij het maken van een keuze. Zonisamide heeft een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met gabapentine, pregabaline en levetiracetam.

3. Conclusie

Zonisamide is onderling vervangbaar met levetiracetam en gabapentine. Derhalve kan zonisamide samen met levetiracetam en gabapentine worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster ON03AXBO V met een standaarddosis van 300 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport zonisamide (Zonegran®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel zonisamide (Zonegran®), 25, 50 of 100 mg harde capsule. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met gabapentine, pregabaline en levetiracetam. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Zonisamide is werkzaam gebleken in het verlagen van de aanvalsfrequentie, zowel uitgedrukt in percentuele verlaging als in respons. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek kan geen oordeel gegeven worden over de relatieve werkzaamheid van zonisamide ten opzichte van de andere adjuvante anti-epileptica. De werkzaamheid van zonisamide lijkt op basis van indirect vergelijkend onderzoek overeen te komen met die van de andere adjuvante anti-epileptica. Lange-termijn gegevens ontbreken.

Zonisamide als add-on behandeling bij refractaire partiële epilepsie wordt over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn psychiatrische aandoeningen (agitatie, prikkelbaarheid, verwarde toestand, depressie), stoornissen in het perifere zenuwstelsel (ataxie, duizeligheid, geheugenverlies, slaperigheid), dubbelzien en anorexie. Meer langdurig gebruik van met name hoge doseringen zonisamide (>600mg) is geassocieerd met een verhoogde incidentie van nierstenen. De veiligheid van zonisamide lijkt overeenkomstig met die van pregabaline, gabapentine en levetiracetam. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek kan vooralsnog geen definitieve conclusie over de relatieve veiligheid worden getrokken en blijft voorzichtigheid geboden.

Eindconclusie therapeutische waarde

Zonisamide kan worden toegepast als adjuvans bij de behandeling van partiële epilepsie, met of zonder secundaire generalisatie. De verschillen met levetiracetam, gabapentine en pregabaline in werkzaamheid en bijwerkingenfrequentie lijken beperkt maar kunnen nog niet definitief worden vastgesteld. Wel verschilt de aard van het bijwerkingenprofiel, hetgeen een rol kan spelen bij het maken van een keuze. Zonisamide heeft een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met gabapentine, pregabaline en levetiracetam.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Zonisamide (Zonegran®)
<i>Samenstelling</i>	25 mg, 50 mg, 100 mg zonisamide; harde capsule.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Zonisamide is geïndiceerd als adjuvante therapie bij het behandelen van volwassen patiënten met partiële aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie.
<i>Dosering</i>	Aanvangsdosis: 50 mg per dag. Gebruikelijke onderhoudsdosering (na titratie op geleide klinisch effect) bij volwassenen: 300 tot 500 mg per dag.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Zonisamide is een sulfonamidederivaat, waarvan het precieze werkingsmechanisme nog niet is opgehelderd. Het heeft een effect op de inactieve fase van Na ⁺ -kanalen en remt ook de door Ca ²⁺ -kanalen gemedieerde T-stroom. Zonisamide blokkeert hierdoor de verspreiding van de ontladingen die verantwoordelijk zijn voor de epileptische aanval en onderdrukt de focale epileptische activiteit.
<i>Bijzonderheden</i>	Zonisamide is sinds 1989 in Japan geregistreerd en sinds 2000 in de Verenigde Staten. Er worden verschillende onderzoeken

	verricht naar de toepasbaarheid van zonisamide in de behandeling van neuropathische pijn en overgewicht. Daarnaast loopt ook onderzoek naar het gebruik van zonisamide als monotherapie en als add-on therapie bij refractaire partiële epilepsie bij kinderen.
--	---

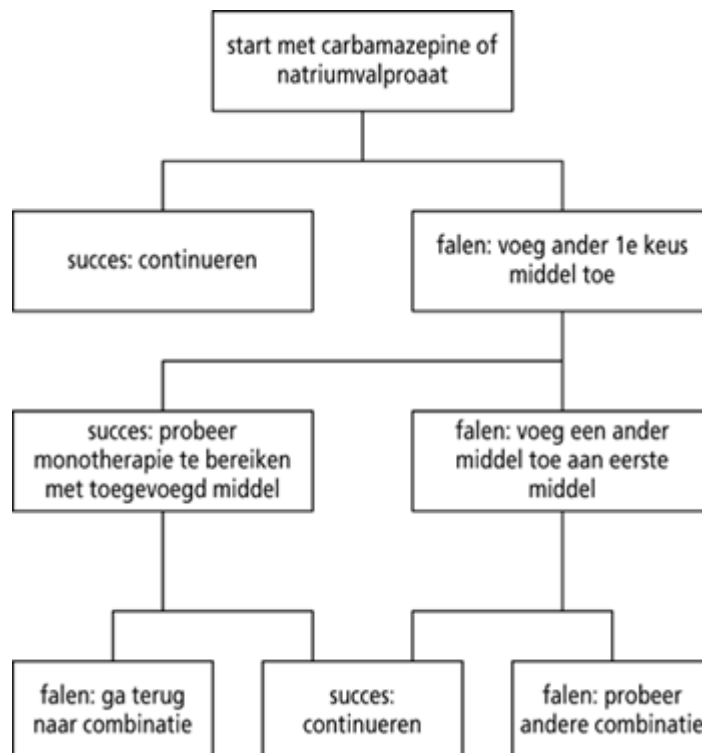
Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in de eerstvolgende uitgave van het Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

Toepassingsgebied

Het toepassingsgebied van zonisamide bij epilepsie is bij de registratie beperkt tot de adjuvante therapie bij de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij volwassenen. Dat wil zeggen dat hier sprake is van therapieresistentie voor monotherapie. Patiënten met therapieresistente partiële epilepsie worden zelden aanvalsvrij. Door toevoeging van een van de adjuvansmiddelen zoals gabapentine, levetiracetam, pregabaline en topiramaat wordt geprobeerd enige reductie in de aanvalsfrequentie te bewerkstelligen. Bij partiële epilepsie (een andere naam is *lokalisatiegebonden epilepsie*; in een nieuwe classificatie wordt komt de oudere term *focale epilepsie* waarschijnlijk weer terug) is er sprake van syndromen resp. aanvallen waarvan de oorsprong plaatselijk in een deel van een hersenhemisfeer gelegen is. De aanvallen bij lokalisatiegebonden epilepsie hoeven zich niet te beperken tot de disfunctie van één hersengebied, maar kunnen zich uitbreiden en zelfs leiden tot een secundair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval. Van alle typen epileptische aanvallen zijn de partiële aanvallen het moeilijkst te behandelen.

Figuur 1. Beleid bij partiële aanvallen¹



Voor de behandeling van lokalisatiegebonden epilepsie of partiële aanvallen zijn volgens de meest recente richtlijn van de Nederlandse vereniging voor neurologie¹² carbamazepine, oxcarbazepine, natriumvalproaat en lamotrigine middelen van eerste keus. Als middelen van tweede keus worden clobazam, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam en topiramaat aangemerkt. In het farmacotherapeutisch Kompas wordt voornamelijk de voorkeur gegeven aan natriumvalproaat en carbamazepine. Als tweede keus gelden hier oxcarbazepine, fenytoïne en lamotrigine.

Bij onvoldoende resultaat of bij onverdraagbaarheid van monotherapie met de eerstekeusmiddelen probeert men met tweedekeus middelen monotherapie te bereiken. Pas nadat twee of drie pogingen tot monotherapie hebben gefaald, gaat men over op combinatietherapie. Hiervoor komen als adjuvans in aanmerking: de anti-epileptica fenytoïne, lamotrigine, gabapentine, levetiracetam, pregabaline, topiramaat en benzodiazepine (clobazam). Als adjuvans worden ze toegevoegd aan de standaardmedicatie ('add-on'). De richtlijn van de Nederlandse vereniging voor neurologie geeft nog geen voorkeur aan voor een van de beschikbare middelen.

De uiteindelijke keuze m.n. bij moeilijk instelbare patiënten wordt gebaseerd op de behoeften van de individuele patiënt waarbij optimale controle van de aanvallen wordt afgewogen tegen de bijwerkingen.

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Als adjuvans bij partiële epilepsie nadat twee of drie pogingen tot monotherapie hebben gefaald, komen volgens het farmacotherapeutisch Kompas in aanmerking: fenytoïne, lamotrigine, gabapentine, levetiracetam, topiramaat en clobazam. De richtlijn van de Nederlandse vereniging voor neurologie geeft geen voorkeur voor een van de beschikbare middelen. In dit farmacotherapeutisch rapport wordt zonisamide vergeleken met de andere beschikbare anti-epileptica die specifiek zijn geregistreerd voor adjuvante therapie. Geneesmiddelen die tevens als monotherapie kunnen worden toegepast zijn buiten beschouwing gelaten, met uitzondering van levetiracetam wat in juni 2006 een positieve opinie van de CPMP heeft ontvangen met betrekking tot de toepassing als monotherapie. Zonisamide wordt in dit rapport vergeleken met gabapentine, levetiracetam en pregabaline.

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van anti-epileptica, geschikt voor deze moeilijk instelbare patiënten, is het uitgangspunt dat de uiteindelijke keuze m.n. moeten worden gebaseerd op de behoeften van de individuele patiënt waarbij optimale controle van de aanvallen moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen.

3.b. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR³ en van vergelijkende onderzoeken (bij voorkeur direct vergelijkend), die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline op 21 november 2006. De volgende zoekterm is daarbij gebruikt:
("zonisamide"[Substance Name] OR zonisamide[Text Word]) AND randomized[All Fields] AND clinical[All Fields] AND ("clinical trials"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "clinical trials"[MeSH Terms] OR trial[Text Word]

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid & Effectiviteit

Criteria

Werkzaamheid: De richtlijn van de Committee for proprietary medicinal products (CPMP)² geeft bij adjuvantia ('add on' therapie) als primaire uitkomstmaat de voorkeur aan vooraf gedefinieerde responders. (bijvoorbeeld het percentage patiënten met een 50% reductie van het aantal aanvallen in een periode van 4 weken).

In het onderzoek met zonisamide wordt de respons gedefinieerd als een reductie in aanvalsfrequentie met tenminste 50% ten opzichte van de uitgangswaarde, uitgedrukt als de responder ratio. Als tweede primaire eindpunt in studies met zonisamide is gebruik gemaakt van de mediane percentuele reductie in aanvalsfrequentie.

Effectiviteit: het percentage patiënten zonder aanvallen op de lange termijn gemeten (gedurende tenminste 6 maanden).

Zonisamide

Volgens de EPAR³ is de werkzaamheid als add-on behandeling bij partiële epilepsie in drie 12 weken durende studies^{4,6} (Faught et.al. 2001, Schmidt et.al. 1993 en Sackellares et.al. 2004) aangetoond en één tot 24 weken durende studie⁷ (Brodie et.al. 2005)

Volgens het EPAR is zonisamide al in 1998 ingediend voor registratie middels de centrale procedure. De aanvraag is echter ingetrokken omdat twee belangrijke studies een te korte studieduur hadden om een oordeel over de werkzaamheid op te baseren. Om deze beperking weg te nemen is een meer langdurige studie uitgevoerd, de studie van Brodie et.al.

Faught et.al.⁴

In dit dubbelblinde, gerandomiseerd placebogecontroleerde onderzoek in 20 centra in de Verenigde Staten werd bij 203 patiënten met refractaire patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire generalisatie de werkzaamheid van zonisamide onderzocht. De patiënten moesten tenminste 4 aanvallen per maand gehad hebben in de drie maanden voor aanvang van de studie en behandeld worden met één of twee standaard anti-epileptica waaronder tenminste fenytoïne, carbamezapine, valproaat, fenobarbital of primidon.

De met zonisamide te behandelen patiënten werden in twee groepen ingedeeld, elk met een eigen doseringsschema. De groep die werd behandeld met placebo werd na 12 weken overgezet op behandeling met zonisamide. De follow-up na start van de behandeling bedroeg 20 weken.

Werkzaamheid: Voor de 98 patiënten die vanaf week 8 tot week 12 met 400 mg zonisamide per dag werden behandeld werd een reductie van 40,5% in aanvalsfrequentie waargenomen, tegenover 9% in de met placebo-behandelde groep. 42% van deze patiënten had een meer dan 50% reductie in aanvalsfrequentie en 20,4% een reductie van meer dan 75% tegenover respectievelijk 22% en 9,7% voor placebo.

Veiligheid: 10% van de patiënten in de zonisamide-arm verliet de studie voortijdig vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren slaperigheid, anorexia, rhinitis, duizeligheid, misselijkheid en braken, ataxie, vermoeidheid en hoofdpijn.

Er was geen statistisch significant verschil in ernstige bijwerkingen tussen de met zonisamide en placebo behandelde groep.

Schmidt et. al. en Sackellares et. al.

Deze onderzoeken waren beide van te korte duur om een oordeel over de werkzaamheid op te baseren (12 weken). In beide studies werd (uiteindelijk) een 4-weekse dosisopbouw periode gehanteerd waarna er slechts 8 weken overbleven om het effect te evalueren. Deze periode voldoet niet aan de criteria die de EMEA heeft vastgesteld in haar Note for guidance met betrekking tot anti-epileptica.

De resultaten van de studie van Schmidt et. al. liet zien dat zonisamide een 27,7% reductie in aanvalsfrequentie liet zien ten opzichte van placebo. Een reductie van tenminste 50% werd waargenomen bij 29,9% van de patiënten tegenover 9,4% in de met placebo behandelde groep. In studie van Sackellares et. al. werd een gemiddelde aanvalsreductie van 28,9% waargenomen tegenover een toename van 4,7% in de placebo-arm. Een reductie van tenminste 50% werd waargenomen bij 30,8% van de patiënten tegenover 13,9% in de met placebo behandelde groep.

In beide studies werd zonisamide over het algemeen goed verdragen en kwamen met name bijwerkingen als slaperigheid, duizeligheid, anorexia en vermoeidheid voor.

Daarnaast werden ook abnormaal denken, verwarring, nerveusiteit waargenomen.

De bijwerkingen werden met name aan het begin van de behandeling waargenomen.

Brodie et. al.

In dit multi-center, dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek bij 351 patiënten werd behandeling met 100 mg, 300 mg en 500 mg zonisamide vergeleken met placebo. De patiënten werden gerandomiseerd in de verhouding 1:1:2:2. Na een 6-weekse titratieperiode werden de patiënten gedurende 18 weken gevolgd. Behandeling met 500 en 300 mg zonisamide resulteerde in een significant grotere reductie in het aantal aanvallen dan behandeling met placebo, respectievelijk 52,3% en 41,8% vs. 18,1%.

Voor 100 mg zonisamide per dag werd geen significant verschil in aanvalsreductie ten opzichte van placebo waargenomen. Een reductie van het aantal aanvallen van meer dan 50% werd in de groep patiënten die werd behandeld met 500 mg zonisamide in 52,5% van de gevallen waargenomen, voor de groep die 300 mg zonisamide ontving was dit 42,2% , voor de placebogroep lag dit percentage op 17,9%.

Behandeling met zonisamide werd over het algemeen goed verdragen. In de groep patiënten die met 500 mg zonisamide per dag werden behandeld kwamen meer bijwerkingen voor dan in de andere groepen. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van aard. Er was geen significant verschil in ernstige bijwerkingen tussen de zonisamide en placebogroepen. Wel was de uitval tengevolge van bijwerkingen hoger in de 300 en 500 mg zonisamide groep hoger dan in de placebogroep (18,2% en 27,1% vs. 10%).

Pregabaline

De CFH heeft eind 2004 pregabaline beoordeeld¹⁷. De afwezigheid van direct vergelijkend onderzoek in combinatie met de beperkte duur van de studies waarin pregabaline voor de toepassing als add-on therapie bij partiële epilepsie is onderzocht maken dat geen voorkeur voor een van de beschikbare middelen kan worden aangegeven.

De CFH heeft geconcludeerd dat de werkzaamheid vergelijkbaar lijkt met die van de andere anti-epileptica die als adjuvans worden toegepast.

Gabapentine

Gabapentine is door de CFH in 2000 beoordeeld¹⁸. Hierbij speelde dezelfde soort problemen een rol als bij de beoordeling van pregabaline. De conclusie was dan ook dat het middel werkzaam is als adjuvans bij partiële epilepsie maar dat een voorkeur voor één van de middelen niet op grond van werkzaamheid kon worden aangegeven. Dit komt ook overeen met de resultaten van de Cochrane-review: Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy van Marson et. al.¹³

Levetiracetam

Levetiracetam is in 2001 beoordeeld door de CFH¹⁹. De eindconclusie met betrekking tot de therapeutische waarde luidde: "Levetiracetam lijkt als adjuvante behandeling bij refractaire partiële epilepsie een therapeutische waarde te hebben vergelijkbaar met de andere anti-epileptica voor secundaire behandeling." Uit de resultaten van een review van de Cochrane collaboration met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van levetiracetam¹⁴ blijkt dat levetiracetam werkzaam is in het verlagen van de aanvalsfrequentie en over het algemeen goed wordt verdragen. Gegevens over de effectiviteit op langere termijn ontbreken echter. Bij herbeoordeling van levetiracetam in 2005 is de conclusie niet gewijzigd.

Ook in de Nederlandse en Amerikaanse International league against epilepsy richtlijnen^{12,15} wordt geen voorkeur voor één van deze middelen uitgesproken. In de conclusie van de NICE-richtlijnen¹⁶ uit oktober 2004 wordt bij voor de behandeling van partiële epilepsie ook geen voorkeur voor een van de nieuwe adjuvantia uitgesproken. Dit omdat er nog steeds onvoldoende gegevens zijn om op grond van de mate van aanvalsreductie een onderscheid te maken tussen de verschillende nieuwe anti-epileptica. Een meta-analyse van Otoul et.al¹¹ waarin indirecte vergelijkingen gemaakt wordt tussen levetiracetam en een aantal andere anti-epileptica voor de add-on behandeling van refractaire epilepsie concludeert dat er geen significante verschillen gevonden worden tussen levetiracetam en de andere anti-epileptica en dat meer langdurig en direct vergelijkend onderzoek nodig is.

Conclusie:

Zonisamide is werkzaam gebleken in het verlagen van de aanvalsfrequentie, zowel uitgedrukt in percentuele verlaging als in respons. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek kan geen oordeel gegeven worden over de relatieve werkzaamheid van zonisamide ten opzichte van de andere adjuvante anti-epileptica. De werkzaamheid van zonisamide lijkt op basis van indirect vergelijkend onderzoek overeen te komen met die van de andere adjuvante anti-epileptica. Lange-termijn gegevens ontbreken.

4.b. Bijwerkingen

Uit de verschillende studies met zonisamide blijkt dat zonisamide over het algemeen goed wordt verdragen en de meeste bijwerkingen mild tot matig van aard waren. De bijwerkingen traden met name in het begin van de behandeling op. De meest frequent voorkomende bijwerkingen van zonisamide zijn psychiatrische aandoeningen (agitatie, prikkelbaarheid, verwarde toestand, depressie), stoornissen in het zenuwstelsel (ataxie, duizeligheid, geheugenverlies, slaperigheid) dubbelzien en anorexie. De ernstige bijwerkingen die werden waargenomen bij behandeling met zonisamide waren overgevoelighedsreacties, convulsies, maligne neurolepticasyndroom, rhabdomyolyse en nierstenen. Van de ernstige bijwerkingen kwamen convulsies (4,6%) en nierstenen (3,3%) het meest frequent voor. Het optreden van convulsies kan wijzen op het falen van behandeling. Een verhoogde incidentie van het optreden van nierstenen wordt met name waargenomen bij behandelduren van langer dan 6 maanden op te treden en bij doseringen van 600 mg per dag en hoger. De incidentie in verschillende studies varieert van 1,4 tot 4%.

Bij pregabaline komen de volgende ernstige bijwerkingen voor: m.n. ongelukken, visusstoornissen, verwarring, ventriculaire extrasystolen, hartfalen, ataxie, duizeligheid, amblyopie, diplopie, myopathie, slaperigheid en syncope voor. Voor gabapentine zijn als meer ernstige bijwerkingen¹⁷. Bij gabapentine zijn de meest op de voorgrond tredende bijwerkingen om de behandeling te staken slaperigheid, duizeligheid, ataxie en tremor. Echter deze zijn over het algemeen mild en voorbijgaand van aard. Minder frequent worden gezien: nystagmus, hoofdpijn, vermoeidheid, rhinitis, en misselijkheid of braken. Zelden komen voor: pancreatitis, stijging leverfunctiewaarden, erythema multiforme en Stevens-Johnson-syndroom. Een causale relatie is echter niet vast gesteld¹⁸. Voor levetiracetam zijn de meest op de voorgrond tredende bijwerkingen van levetiracetam slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en asthenie. In een aantal studies werd ene toename van ongelukken gezien. Ernstige bijwerkingen die zijn waargenomen in studies met levetiracetam zijn maculopapulaire rash, spontane abortus en convulsies¹⁹.

Uit het beoordelingsrapport van pregabaline uit 2004 werd met betrekking tot de bijwerkingen van pregabaline, gabapentine en levetiracetam geconcludeerd dat de bijwerkingen van pregabaline, gabapentine en levetiracetam mild lijken en voorbijgaand van aard maar dat enige voorzichtigheid is geboden omdat directe vergelijkingen en langetermijngegevens ontbreken.

Conclusie:

Zonisamide als add-on behandeling bij refractaire partiële epilepsie wordt over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn psychiatrische aandoeningen (agitatie, prikkelbaarheid, verwarde toestand, depressie), stoornissen in het zenuwstelsel (ataxie, duizeligheid, geheugenverlies, slaperigheid), dubbelzien en anorexie. Meer langdurig gebruik van met name hoge doseringen zonisamide (>600mg) is geassocieerd met een verhoogde incidentie van nierstenen. De veiligheid van zonisamide lijkt overeenkomstig die van pregabaline, gabapentine en levetiracetam. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek kan op basis van indirecte vergelijking vooralsnog geen definitieve conclusie over de relatieve veiligheid worden getrokken en blijft voorzichtigheid geboden.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens bekend over de kwaliteit van leven bij het gebruik van zowel zonisamide als levetiracetam.

4.d. Ervaring

Zonisamide was vanaf maart 2000 in de VS geregistreerd en in Mexico vanaf 2002. In Japan en Korea is het al vanaf 1989 en 1990 op de markt. Wereldwijd bedraagt de ervaring meer dan 2 miljoen patiëntjaren¹.

Conclusie:

Er is sprake van ruime ervaring met zonisamide.

4.e. Toepasbaarheid

Het gebruik van zonisamide is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor sulfonamiden. Omdat zonisamide deels wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van een krachtige CYP3A4-inductor als rifampicine en moet de dosis van zonisamide naar behoefte worden aangepast. Zonisamide zal naar verwachting het cytochroom P450-systeem niet beïnvloeden. Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens. Zonisamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding wordt ontraden gedurende behandeling en tot een maand na het staken ervan.

Bij risicofactoren voor nierstenen is voorzichtigheid geboden en dient men te zorgen voor een verhoogde vloeistofinname en urineproductie. Ook bij aanwijzingen voor onverklaarbare spierbeschadiging en bij aanzienlijk, ongewenst gewichtsverlies overwegen de behandeling te staken. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling en tot een maand na het staken ervan. Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij patiënten met een lichaamsgewicht < 40 kg, omdat er slechts beperkte informatie bij dezen beschikbaar is. Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wordt afgeraden, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

Conclusie:

Zonisamide heeft geen specifieke voor- of nadelen in toepasbaarheid vergeleken met pregabaline, gabapentine en levetiracetam.

4.f. Gebruiksgemak

Zonisamide is beschikbaar in harde capsules van 25, 50 en 100 mg en wordt oraal ingenomen.

Conclusie:

Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak tussen zonisamide en andere anti-epileptica voor secundaire behandeling van partiële epilepsie.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 2. Vergelijking kosten adjuvante therapie bij partiële epilepsie

Geneesmiddel (stofnaam)	Dosering per dag	A.I.P. (€) per patiënt per maand*
Zonisamide	300 mg	135,90
Levetiracetam	2000 mg	142,80
Gabapentine	1800 mg	82,47
Pregabaline	300 mg	57,30

* Z-index G-standaard november 2006

Discussie:

Voor zonisamide is nog geen apotheekinkoop prijs vastgesteld voor de Nederlandse markt. De fabrikant stelt een prijs voor van € 1,55 per capsule van 100 mg.

Conclusie:

Omdat de prijs van zonisamide nog niet is vastgesteld kan geen oordeel over de kosten van zonisamide in relatie tot pregabaline, gabapentine en levetiracetam worden gegeven.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van zonisamide

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant stelt voor zonisamide op bijlage 1A van het GVS op te nemen in het cluster van levetiracetam en gabapentine. De fabrikant claimt een eenzelfde klinisch effect als dat van levetiracetam

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

Er is voorsnog geen significant verschil in werkzaamheid en effectiviteit aangetoond tussen zonisamide en levetiracetam. Qua frequentie van bijwerkingen, gebruiksgemak en toepasbaarheid lijken beide middelen eveneens vergelijkbaar al lijken bij gebruik van zonisamide vaker ernstige bijwerkingen voor te komen. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek kan voorsnog geen definitieve conclusie over de relatieve veiligheid worden getrokken en blijft voorzichtigheid geboden.

7. CFH-advies

Zonisamide kan worden toegepast als adjuvans bij de behandeling van partiële epilepsie, met of zonder secundaire generalisatie. De verschillen met levetiracetam, gabapentine en pregabaline in werkzaamheid en bijwerkingenfrequentie lijken beperkt maar kunnen nog niet definitief worden vastgesteld. Wel verschilt de aard van het bijwerkingenprofiel, wat een rol kan spelen bij het maken van een keuze.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 november 2006.

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

8. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ, 2006.
2. 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.
3. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR) Zonegran (Rev 1) - Published 09/08/06.
4. Faught E, Ayala R, Montouris G, et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
5. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double blind trial. *Epilepsy Research* 1993;15:67-73.
6. Sackellares JC, Ramsay RE, Browne TR, et al. Randomized controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory seizures. *Epilepsia* 2004;45:610-7.
7. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46:31-41.
8. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001416. DOI: 10.1002/14651858.CD001416.pub2.
9. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, et al. Levetiracetam add-on for drug resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD.001901.
10. Marson AG, Hutton JL, Leach S, et al. levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Research* 2001;46:259-70.
11. Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, et al. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:72-8.
12. Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie, Herziene, tweede versie: januari 2006. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Werkgroep Richtlijnen Epilepsie.
13. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy van Marson et. al. AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4.
14. Levetiracetam add-on for drug-resistant partial epilepsy van Chaisewikul R et.al. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 4.
15. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47(7): 1094-1120, 2006.
16. Frampton, J.E, Zonisamide, A review of its use in the management of partial seizures in Epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19(4): 347-367.
17. Farmacotherapeutisch rapport pregabaline (Lyrica®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2004.

18. Farmacotherapeutisch rapport gabapentine (Neurontin®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2000.
 19. Farmacotherapeutisch rapport levetiracetam (Keppra®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2001.
 20. The pharmacological basis of therapeutica. Goodman & Gillman 11th edition 2006.
-