



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014003944

**College voor  
zorgverzekeringen  
Pakket**

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.cvz.nl  
Info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**  
mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

Datum : 14 januari 2014  
Betreft : GVS beoordeling perampanel (Fycompa®)

**Onze referentie**  
2014003944

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 2 juli 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel perampanel (Fycompa®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Perampanel is beschikbaar in de vorm van een tablet, welke 5 mg werkzame stof bevat. Het is geregistreerd als adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten met epilepsie van 12 jaar en ouder.

Bij de behandeling van refractaire partiële epilepsie heeft perampanel (Fycompa®) als adjuvans een gelijke therapeutische waarde als lacosamide, levetiracetam, pregabaline, gabapentine, oxcarbazepine en topiramaat.

Perampanel is als onderling vervangbaar te beschouwen met lacosamide en levetiracetam. Echter ook onderlinge vervangbaarheid met topiramaat is verdedigbaar. Dit betekent dat perampanel kan worden geplaatst op bijlage 1A in cluster ON03AXDO, waarin opgenomen lacosamide en levetiracetam, maar ook met topiramaat in cluster ON03AXEO. De standaarddosis van perampanel is vastgesteld op 8 mg.

Hopgachtend,

Dr. A. Boer,  
Lid Raad van Bestuur



College voor Zorgverzekeringen

**GVS-rapport 14/02  
perampanel (Fycompa®)**

**Datum** 14 januari 2014  
**Status** Definitief

## Colofon

<b>Volgnummer</b>	<b>2014004731</b>
<b>Contactpersoon</b>	<b>Dr. M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92</b>
<b>Afdeling</b>	<b>Pakket</b>
<b>Uitgebracht aan</b>	<b>de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport</b>



## Inhoud

### Colofon—1

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Voorstel fabrikant—5
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
<b>3</b>	<b>Conclusie—11</b>



## 1 Inleiding

In de brief van juli 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over perampanel (Fycompa®).

### 1.1 Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering gevraagd in de bestaande cluster ON03AXDO. De fabrikant meent dat perampanel alleen onderling vervangbaar is met lacosamide en levetiracetam, ondanks het feit dat perampanel, in tegenstelling tot lacosamide, een opmerkelijk en significant effect heeft op secundair gegeneraliseerde aanvallen.

Belangrijk argument van de fabrikant: 'Vergeleken met andere anti-epileptica heeft perampanel relatief weinig vaak voorkomende bijwerkingen. Duizeligheid en somnolentie worden vaak gerapporteerd. Bij perampanel is, in tegenstelling tot topiramaat en retigabine, geen sprake van specifieke centrale bijwerkingen. Eveneens ontbreken de bij oxcarbazepine specifiek in de SmPC genoemde bijwerkingen huidreacties en hyponatriëmie. Het bijwerkingenpatroon van perampanel vertoont de meeste overeenkomsten met lacosamide en levetiracetam.'





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

### Samenstelling

Perampanel. Tablet 6 mg.

### Geregistreerde indicatie

Adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten met epilepsie van 12 jaar en ouder.

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. Omdat vóór 2000 anti-epileptica met name vanwege een verschil in bijwerkingenprofiel niet op bijlage 1A zijn geclusterd en op bijlage 1B geplaatst, komen voor de onderlinge vervangbaarheid er nu meerdere clusters van veelal één individueel anti-epilepticum in aanmerking om mee te toetsen. Voor de onderlinge vervangbaarheid met perampanel komen binnen de indicatie (adjuvante therapie voor de behandeling van partiële epileptische aanvallen) de volgende anti-epileptica in aanmerking: lacosamide, levetiracetam, topiramaat en oxcarbazepine.

Op grond van onderstaande criteria en argumenten, zijn diverse andere, ook als adjuvans toegepaste anti-epileptica niet in onderstaande vergelijking meegenomen. Het betreft hier criteria en argumenten die al zijn toegepast in eerdere beoordelingen van als adjuvans bij partiële epilepsie toegepaste anti-epileptica; voor de meest recente beoordelingen zie:

CFH-rapport 11/35 over retigabine (Trobalt®);

CFH-rapport 11/41 over eslicarbazepine (Zebinix®).

- Lamotrigine is niet meegenomen in de vergelijking omdat het in de Nederlandse behandelrichtlijn tot de eerste keus middelen als monotherapie wordt gerekend en minder tot de adjuvantia.
- Vigabatrine, retigabine en zonisamide zijn vanwege het optreden van ernstige bijwerkingen niet meegenomen in de vergelijking voor onderlinge vervangbaarheid. Vigabatrine (ernstige, irreversibele gezichtsvelddefecten), en zonisamide (ernstige huidreacties) zijn bij eerdere beoordelingen niet geclusterd op bijlage 1A. Voor de ernstige bijwerkingen van vigabatrine en zonisamide, is er in de respectievelijke SPC's een waarschuwing in een vet gedrukte omkadering (boxed warning) geplaatst. De indicatie van retigabine is op 3 juni 2013 door de EMA ingeperkt vanwege ernstige bijwerkingen, die bij de registratie nog niet bekend waren en die bij langdurig gebruik naar voren zijn gekomen (o.a. verkleuring van de huid en oogweefsel, inclusief het netvlies; kan leiden tot een verminderd zicht).
- Gabapentine en pregabaline zijn niet meegenomen in de vergelijking omdat in eerdere beoordelingen is geoordeeld dat voor gabapentine en pregabaline neuropatische pijn de hoofdindicatie is.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### Gelijksoortig indicatiegebied

Perampanel en lacosamide zijn alleen als adjuvans bij partiële epilepsie geregistreerd. Levetiracetam, en topiramaat daarentegen ook als monotherapie.

Oxcarbazepine is alleen als monotherapie geregistreerd.

Omdat in de praktijk nieuwe anti-epileptica eerst als adjuvans worden onderzocht en geregistreerd en pas later als monotherapie, heeft de CFH eerder (in CFH

herbeoordelingsrapport 08/18. Anti-epileptica) 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.

Levetiracetam en topiramaat zijn verder breder geregistreerd bij epilepsie, nl ook bij primair gegeneraliseerde epilepsie. Topiramaat is verder geregistreerd als tweedelijnsbehandeling voor migraineprofyaxe. Epilepsie is de hoofdindicatie van lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat.

*Conclusie:* Perampanel, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat hebben een gelijksoortig indicatiegebied gericht op partiële epilepsie.

#### **Gelijke toedieningsweg**

Perampanel wordt oraal ingenomen, net als lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat.

*Conclusie:* Perampanel, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat hebben een gelijke toedieningsweg.

#### **Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Perampanel is geregistreerd voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder. Lacosamide is alleen geregistreerd voor volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar. Levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat zijn daarnaast ook geregistreerd voor jongere kinderen. Omdat het hier overlappende leeftijdscategorieën betreft, staat dit de vorming van een cluster voor volwassen niet in de weg.

*Conclusie:* Perampanel, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### **Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het

Farmacotherapeutisch rapport van perampanel, dat is toegevoegd als bijlage.

Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarbij perampanel werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. In indirecte vergelijking zijn er tussen perampanel, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, en topiramaat geen grote verschillen in werkzaamheid als adjuvans naar voren gekomen. Er is een glijdende schaal waarin perampanel vergeleken met de andere adjuvantia -ook bij gebruik van hoge dosering- zich bevindt aan het einde van het spectrum met het geringste effect. Het effect van perampanel is in indirecte vergelijking ongeveer vergelijkbaar met dat van lacosamide, maar geringer dan van levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat. Gezien de geringe evidence van de indirecte vergelijking, volgt de WAR het oordeel van de EMA dat perampanel vergeleken met de andere anti-epileptica een bescheiden werkzaamheid heeft. Het bijwerkingenprofiel van perampanel verschilt van dat van andere anti-epileptica en wordt gekenmerkt door duizeligheid, slaperigheid, agressie/irritatie, ataxie/evenwichtstoornis; zie tabel 7 uit het Farmacotherapeutisch Rapport. Zoals bij de anti-epileptica lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat zijn de bijwerkingen van perampanel dosisgerelateerd en centraal van aard. Perampanel wordt in kortdurend onderzoek net als levetiracetam wat betreft bijwerkingen relatief goed verdragen. Er is echter slechts een beperkte ervaring mee. Vanwege het nieuwe werkingsmechanisme dient men er rekening mee te houden dat nog onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Dit betekent dat er te weinig gegevens zijn om te bepalen of perampanel voor- of

nadelen heeft in verdraagbaarheid en bijwerkingenprofiel ten opzichte van lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, en topiramaat als adjuvans. In de indirecte vergelijking lijkt het bijwerkingenprofiel van perampanel evenveel te overlappen met dat van topiramaat, als met dat van lacosamide en levetiracetam. Psychiatrische bijwerkingen als agressie en psychose zijn bij allen gemeld. *Conclusie:* Er is als adjuvante behandeling bij refractaire partiële epilepsie geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen perampanel en lacosamide, levetiracetam of topiramaat.

## 2.2

### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Er is geen bezwaar om het voorstel van de fabrikant te volgen perampanel als onderling vervangbaar te beschouwen met lacosamide en levetiracetam. Echter ook onderlinge vervangbaarheid met topiramaat is verdedigbaar. In geval gekozen wordt voor clustering met topiramaat zal retigabine (Trobalt®), dat nu is geclusterd met topiramaat, ontclusterd moeten worden. Bij retigabine zijn na marktoelating nieuwe ernstige bijwerkingen gemeld, waardoor de indicatie van retigabine is ingeperkt als een laatste therapeutische optie, wanneer andere (combinaties van) geneesmiddelen inadequaat zijn of niet getolereerd worden.

Voor perampanel is door de WHO een voorlopige DDD vastgesteld van 8 mg; zie WHO Drug Information Vol. 27, No. 2, 2013. Dit valt binnen het doseringsbereik in de 1B-tekst van 6-12 mg. De fabrikant maakt hier bezwaar tegen en stelt een standaarddosering voor van 6 mg/dag. Vanuit gepubliceerd onderzoek is er nog onvoldoende onderbouwing voor het gebruik van 6 mg als onderhoudsdosering; in twee van de drie RCT's met perampanel zijn alleen doses van 8 mg en 12 mg onderzocht. In de derde RCT zijn doses van 2, 4 en 8 mg onderzocht. Verder bleken in het open label vervolgonderzoek van de 3 RCT's, de 307-extensie studie, 91% van de patiënten getitreerd tot de maximaal door de patiënt getolereerde dosis: dit bleek een dosering van 10 of 12mg/dag.

*Conclusie:* De standaarddosering van perampanel kan worden vastgesteld op 8 mg.



### 3 Conclusie

Perampanel kan worden geclusterd met lacosamide en levetiracetam in cluster ON03AXDO, maar ook met topiramaat in cluster ON03AXEO. De standaarddosis van perampanel is vastgesteld op 8 mg.

## Farmacotherapeutisch rapport perampanel (Fycompa®) als adjuvans bij partiële epilepsie

De WAR heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel perampanel (Fycompa®) tablet. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere beschikbare 2<sup>e</sup> keus anti-epileptica die kunnen worden toegepast als adjuvans bij partiële epilepsie (lacosamide, levetiracetam, pregabaline, gabapentine, oxcarbazepine, topiramaat en zonisamide). Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Als adjuvans bij de behandeling van partiële epilepsie heeft perampanel (Fycompa®) een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van lacosamide, levetiracetam, pregabaline, gabapentine, oxcarbazepine en topiramaat.

### **Perampanel (Fycompa®) tablet**

**Geregistreerde indicatie.** "adjuvante therapie bij de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten met epilepsie van 12 jaar en ouder"

**Dosering.** Effectieve dosis: 4-12 mg/dag. Begindosering: 2 mg 1x/dag, in stappen van 2 mg/dag met tussenpozen van tenminste 2 weken titreren tot een onderhoudsdosis van 4-8 mg/dag; indien nodig in stappen van 2 mg/dag verder verhogen tot 12 mg/dag

**Werkingsmechanisme.** Eerste selectieve niet-competitieve antagonist van de postsynaptische AMPA-glutamaatreceptor op postsynaptische neuronen. Glutamaat is de primaire excitatoire neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel en is betrokken bij een aantal neurologische stoornissen die worden veroorzaakt door neuronale overexcitatie. Van activering van AMPA-receptoren door glutamaat wordt gedacht dat het verantwoordelijk is voor het grootste deel van de snelle excitatoire synaptische transmissie in de hersenen. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** Perampanel was in een dosering van 4-12 mg 1x/dag als adjuvans aan 1-3 andere anti-epileptica in kortdurend onderzoek bij refractaire partiële epilepsie statistisch significant werkzaam dan placebo. De werkzaamheid op de lange termijn is echter nog onvoldoende vastgesteld. Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarin perampanel werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. Perampanel als adjuvans is in indirecte vergelijking niet werkzaam dan de andere als adjuvans gebruikte anti-epileptica. Vergeleken met andere adjuvantia is de werkzaamheid van perampanel bescheiden. In combinatie met CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine en vooral fenytoïne) moet men rekening houden met een nog geringere werkzaamheid.

**Ongunstige effecten.** Het bijwerkingenprofiel van perampanel verschilt van dat van andere anti-epileptica en wordt gekenmerkt door duizeligheid, slaperigheid, agressie/irritatie, ataxie/evenwichtsstoornis. Zoals bij veel andere anti-epileptica zijn de bijwerkingen van perampanel dosisgerelateerd en centraal van aard. Het heeft een risico op misbruik,

vergelijkbaar met dat van benzodiazepinegebruik. Bij ouderen is perampanel beperkt onderzocht, maar lijkt er een verhoogd risico op vallen. Bij jongeren van 12-18 jaar is agressie relatief vaak gemeld. Perampanel wordt in kortdurend onderzoek wat betreft bijwerkingen relatief goed verdragen. Er is echter slechts een beperkte ervaring mee. Vanwege het nieuwe werkingsmechanisme dient men er rekening mee te houden dat nog onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Dit betekent dat er te weinig gegevens zijn om te bepalen of perampanel voor- of nadelen heeft in verdraagbaarheid en bijwerkingenprofiel ten opzichte van een van de volgende als adjuvans toegepaste anti-epileptica; gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat.

**Ervaring.** De ervaring met perampanel is beperkt en geringer dan met de overige anti-epileptica (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat, zonisamide).

**Toepasbaarheid.** Andere anti-epileptica (gabapentine, levetiracetam, topiramaat, oxcarbazepine en zonisamide) zijn breder toepasbaar dan perampanel, nl ook als monotherapie bij partiële epilepsie en/of bij kinderen vanaf 6 jaar. Verder heeft perampanel veel interacties vergeleken met gabapentine, levetiracetam en pregabaline.

**Gebruiksgemak.** Perampanel heeft het voordeel dat het maar eenmaal daags gedoseerd hoeft te worden.

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

Bij de behandeling van refractaire partiële epilepsie heeft perampanel (Fycompa®) als adjuvans een gelijke therapeutische waarde als lacosamide, levetiracetam, pregabaline, gabapentine, oxcarbazepine en topiramaat.

## **1. Aandoening<sup>1</sup>**

**Ontstaanswijze.** Epilepsie is een aandoening van de hersenen, gekenmerkt door spontane, onvoorspelbare aanvallen mogelijk tijdelijke bewustzijnsverandering en/of verlies van spiercontrole. Laesies in de hersenen vergroten de kans op symptomatische epilepsie. Bekende oorzaken daarvan zijn onder andere beroerte, zuurstoftekort in de hersenen en infecties. De kans dat er een specifieke oorzaak wordt gevonden (bijvoorbeeld een herseninfarct) neemt toe met de leeftijd.

#### **Symptomen.**

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 partiële en generaliseerde aanvallen. Bij een partiële aanval (een andere naam is lokalisatiegebonden of focale aanval) is de oorsprong plaatselijk in een deel van een hersenhemisfeer gelegen. 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 generaliseerde tonisch-klonische aanval.

**Prevalentie/incidentie.** Het aantal nieuwe gevallen van epilepsie per jaar in Nederland wordt geschat op 30 per 100.000 mensen van veertien jaar of ouder. Op een willekeurig moment in het jaar worden meer dan 80.000 mensen behandeld voor epilepsie<sup>2</sup>. Het RIVM schat dat op grond van demografische ontwikkelingen het absolute aantal tussen 2007 en 2025 naar verwachting met 16,5% zal stijgen. Men schat dat 60% partiële epilepsie betreft; bijna iedereen die na z'n dertigste epilepsie krijgt, heeft partiële epilepsie.

**Ernst.** 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 prognose en behandeling zijn afhankelijk van de epilepsievorm. De vorm wordt bepaald door het type epileptische aanval, de beginleeftijd, EEG-kenmerken, genetische aanleg en het al dan niet hebben van een neurologische afwijking<sup>3</sup>. 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. De geschatte ziektelast voor epilepsie<sup>4</sup>: 0,113 (0,05-1,4).

**Behandeling.** Van alle typen epileptische aanvallen zijn de partiële aanvallen het moeilijkst te behandelen. Ongeveer 60% van de patiënten met een nieuw gediagnosticeerde partiële epilepsie wordt aanvalsvrij met monotherapie. Verder bereikt 10-20% dit door combinatie met meerder anti-epileptica. Ongeveer 30% van de patiënten met partiële epilepsie is refractair voor behandeling (EMA richtlijn epilepsie, 2010).

Patiënten met therapieresistente partiële epilepsie worden zelden aanvalsvrij. Perampanel is geregistreerd als adjuvante therapie bij partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen. Dat wil zeggen dat het toepassingsgebied is gericht op patiënten met therapieresistentie voor de eerstelijns middelen die in eerste instantie worden ingezet als monotherapie. Door toevoeging van adjuvantia (zoals levetiracetam, gabapentine, pregabaline, zonisamide en topiramaat) wordt geprobeerd reductie in de aanvalsfrequentie te bewerkstelligen.

In het **Farmacotherapeutisch Kompas 2013** zijn bij partiële epilepsie valproïnezuur, lamotrigine en carbamazepine de eerstelijns voorkeur middelen. Als tweede keus nadat twee of drie pogingen tot monotherapie hebben gefaald komen toegevoegd aan de standaardmedicatie diverse anti-epileptica in aanmerking; zie tabel 1. 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. De indicatie van retigabine is op 3 juni 2013 door de EMA ingeperkt vanwege ernstige bijwerkingen tot een laatste therapeutische optie voor patiënten bij wie andere anti-epileptica niet werken. Het gaat om bijwerkingen die bij de registratie nog niet bekend waren en die bij langdurig gebruik naar voren zijn gekomen o.a. verkleuring van de huid en oogweefsel, inclusief het netvlies (wat kan leiden tot een verminderd zicht). Retigabine komt daarom niet in aanmerking voor vergelijking.

Volgens de **Nederlandse richtlijn Epilepsie, 2006** zijn voor de behandeling van partiële aanvallen carbamazepine, oxcarbazepine, natriumvalproaat en lamotrigine middelen van eerste keus. Als middelen van tweede keus worden clobazam, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam en topiramaat aangemerkt. De richtlijn geeft verder geen voorkeur voor een van de beschikbare middelen als adjuvans bij partiële epilepsie.

Volgens de **NICE-richtlijn, 2012** zijn carbamazepine of lamotrigine bij partiële epilepsie de eerste keusmiddelen als monotherapie. Als deze niet werkzaam zijn en/of niet worden verdragen, komen in eerste instantie, levetiracetam, oxcarbazepine, natriumvalproaat in aanmerking. Vervolgens als deze eerstelijns middelen niet werkzaam zijn en/of niet worden verdragen komen als adjuvantia naast carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, natriumvalproaat, ook clobazam, gabapentine, of topiramaat in aanmerking. Als deze niet werkzaam zijn of niet worden verdragen wordt verwezen naar of overlegd met een tertiaire epilepsie specialist. Als anti-epileptica kunnen dan worden overwogen: lacosamide, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline, vigabatrine en zonisamide.



**Tabel 1: Overzicht Keuzes bij partiële epilepsie**

	<i>FK 2013</i>	<i>Richtlijn epilepsie, 2006</i>	<i>NICE richtlijn 2012</i>
Eerste keus als monotherapie	valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine;	carbamazepine, oxcarbazepine, natriumvalproaat en lamotrigine	carbamazepine en/of lamotrigine
2 <sup>e</sup> keus (1 <sup>e</sup> keus als adjuvans; 2e keus als monotherapie bij FK)	oxcarbazepine, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam, topiramaat, zonisamide;	clobazam, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam en topiramaat	levetiracetam, oxcarbazepine, natriumvalproaat
2 <sup>e</sup> keus als pure adjuvans	benzodiazepine (clobazam); lacosamide, pregabaline, retigabine		clobazam, gabapentine of topiramaat
Na falen 2 <sup>e</sup> keus middelen			lacosamide, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline, retigabine, vigabatrine en zonisamide

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken**

Vergeleken wordt met de andere in Nederland beschikbare 2<sup>e</sup> keus anti-epileptica lacosamide, levetiracetam, pregabaline, gabapentine, oxcarbazepine, topiramaat en zonisamide die kunnen worden toegepast als adjuvans bij partiële epilepsie; sommige van deze anti-epileptica zijn ook geregistreerd als monotherapie bij partiële epilepsie.

### **2b. Relevante uitkomstmaten**

In het algemeen wordt bij partiële epilepsie het percentage aanvalsvrije patiënten beschouwd als de klinisch meest relevante uitkomstmaat. Volgens de **EMA richtlijn over epilepsie, 2010**<sup>5</sup> worden met nieuwe anti-epileptica, die als adjuvantia aan bestaande anti-epileptica worden toegevoegd bij refractaire patiënten echter weinig patiënten geheel aanvalsvrij. In studies bij partiële epilepsie geeft men daarom als primaire uitkomstmaat bij adjuvantia de voorkeur aan een vooraf gedefinieerd percentage responders (bijvoorbeeld het percentage patiënten met een 50% reductie van het aantal aanvallen in een periode van 4 weken) en aan de verandering in aanvalsfrequentie. Omdat het percentage aanvalsvrije patiënten een erg belangrijke uitkomst is, dient ook de verdeling te worden bepaald: aanvalsreductie < 50%, 50-75%, en > 75%. Het percentage met een tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie bedraagt in de studies met de nieuwe middelen meestal 20-40% ten opzichte van 2-25% met placebo. In het onderzoek met perampanel was de respons (gedefinieerd als een reductie in aanvalsfrequentie met tenminste 50% ten opzichte van de uitgangswaarde) het primaire eindpunt voor registratie door de EMA. Het percentage verandering in aanvalsfrequentie/4 weken) was het primaire eindpunt voor registratie door de FDA. Het percentage aanvalsvrije patiënten was een secundair eindpunt.

### **2c Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd op perampanel uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 27 mei 2013. Omdat direct vergelijkende studies met andere anti-epileptica ontbreken, is voor de indirecte vergelijking met andere anti-epileptica afgegaan op de meest recente systematische reviews uit de *Cochrane* database. Verder is er voor lacosamide, levetiracetam, pregabaline, gabapentine, oxcarbazepine, topiramaat en zonisamide een aanvullende search in *Medline* gedaan naar recenter gepubliceerde RCT's.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Ongepubliceerde, afgeronde onderzoeken van perampanel bij epilepsie zijn niet gevonden (*Clinialtrials.gov*).

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten aantal</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle (mg)</i>	<i>follow-upduur (weken)</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
French, 2012 <sup>6</sup> study 304	RCT, dubbelblind fase III (A2) ITT	388	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica*	perampanel 8 perampanel 12 placebo	13	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie
French, 2013 <sup>7</sup> study 305	RCT, dubbelblind fase III (A2) ITT	386	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica*	perampanel 8 perampanel 12 placebo	13	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie
Krauss, 2012 <sup>8</sup> study 306	RCT, dubbelblind fase III (A2) ITT	706	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica*	perampanel 2 perampanel 4 perampanel 8 placebo	13	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie
<i>metanalyses</i>						
Sawh SC, 2013 <sup>9</sup>	metanalyse (B)	1311	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	lacosamide placebo	12	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie -voortijdig staken -bijwerkingen
Castillo, 2000 <sup>10</sup> , 2009	metanalyse (B)	961	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	oxcarbazepine placebo	6-26	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie -voortijdig staken -bijwerkingen
Mbizvo, 2012 <sup>11</sup>	metanalyse (B)	1861	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	levetiracetam placebo	12-24	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie
Marson, 1999 <sup>12</sup>	metanalyse (B)	997	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	gabapentine placebo	2-14	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie -voortijdig staken -bijwerkingen
Pulman, 2008 <sup>13</sup>	metanalyse (B)	1397	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	pregabaline placebo	11-19	% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie -aanvalsvrij - voortijdig staken
Jette, 2008 <sup>14</sup>	metanalyse (B)	1312	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	topiramaat placebo	11-19	% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie
Chadwick, 2005 <sup>15</sup>	metanalyse (B)	997	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	zonisamide placebo	12	% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie

\* de inclusiecriteria waren: Volwassenen met eenvoudige of complexe partiële aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie); ten minste 5 partiële aanvallen/6 weken baseline; in de afgelopen 2 jaar zijn ten minste 2 anti-epileptica onvoldoende effectief geweest; behandeling is toegevoegd aan 1-3 andere anti-epileptica in een stabiele dosis.

(A2) = gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit. (B) = Ander vergelijkend onderzoek.

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Goa, 2013 <sup>16</sup>	In deze meta-analyse was van perampanel alleen studie 206 (Krauss, 2012) meegenomen.

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR perampanel <sup>17</sup>	EMA, Londen
SPC perampanel <sup>18</sup>	EMA, Londen
richtlijn Epilepsie, 2006 <sup>19</sup>	Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
NICE guideline Epilepsies, 2012 <sup>20, 21</sup>	NICE, NCGC

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van perampanel is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 3a Gunstige effecten

Perampanel als adjuvans is alleen vergeleken met placebo. Er zijn geen vergelijkende studies van perampanel met een ander anti-epilepticum. De beoordeling steunt daarom voor een belangrijk deel op indirecte vergelijking. Voor de indirecte vergelijking is in tabel 6 voor oxcarbazepine, levetiracetam, gabapentine, pregabaline, zonisamide en topiramaat afgegaan op de uitkomsten van de meta-analyses uit de Cochrane reviews over toepassing als adjuvans bij therapieresistente patiënten. Voor perampanel en lacosamide is geen Cochrane review afgerond en is afgegaan op de in de resp. EPARs gepresenteerde integrale analyses van de fase III studies; voor lacosamide is ook de meta-analyse van Sawh, 2013 meegenomen.

**Tabel 4a. Gunstige effecten van perampanel in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met partiële epilepsie, na 6 weken titratie en 13 weken op een vaste dosering**

	studie 304 (French, 2012; EPAR)			studie 305 (French, 2013; EPAR)		
	PER 8 mg (n = 133)	PER 12 mg (n = 134)	Placebo (n = 121)	PER 8 mg (n = 129)	PER 12 mg (n = 121)	Placebo (n = 136)
<b>primaire uitkomstmaat</b>						
% responders <sup>a</sup>	38 (p=0,08)	36 (p=0,09)	26	33* (p=0,002)	34* (p=0,0006)	15
Mediane relatieve vermindering in aanvalsfrequentie <sup>b</sup> (%)	-26* (p=0,03)	-34* (p=0,02)	-21	-31* (p<0,001)	-18* (p=0,01)	-10
<b>secundaire uitkomstmaat</b>						
% aanvalsvrij <sup>c</sup>	2,6 (p=0,2)	2,0 (p=0,2)	0	2,3 2,8 <sup>d</sup> (p=0,7)	5,0 6,5 <sup>d</sup> (p=0,08)	1,5 1,7 <sup>d</sup>
% verandering in frequentie complexe partiële +secundair gegeneraliseerde aanvallen	-33 (p<0,001)	-33 (p<0,001)	-18	-33 (p<0,001)	-22 (p=0,005)	-8
PER=perampanel	- geen gegevens					
<sup>a</sup> Respons = percentage met tenminste 50% reductie in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie gemeten over de 13 weken onderhoudsperiode ten opzichte van de baselineperiode; (p-waarde vs placebo)						
<sup>b</sup> per 4 weken in de onderhoudsperiode ten opzichte van de baselineperiode						
<sup>c</sup> bepaald voor de patiënten die de onderhoudsfase afmaakten						
<sup>d</sup> afwijkende waarde die in de EPAR is vermeld						
* p<0,05 tov placebo.						

**Tabel 4b. Gunstige effecten van perampanel in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met partiële epilepsie, na 6 weken titratie en 13 weken op een vaste dosering**

	<i>studie 306 (Krauss, 2012;EPAR)</i>			
	<i>PER 2 mg (n=180)</i>	<i>PER 4 mg (n = 172)</i>	<i>PER 8 mg (n = 169)</i>	<i>Placebo (n = 184)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
% responders <sup>a</sup>	21 (p=0,5)	29 (p=0,01)	35 (p<0,001)	18
Mediane relatieve vermindering in aanvalsfrequentie <sup>b</sup> (%)	-14 (p=0,4)	-23 (p=0,003)	-31 (p<0,001)	-11
<i>secundaire uitkomstmaat</i>				
% aanvalsvrij <sup>c</sup>	1,9 (p=0,7)	4,4 (p=0,1)	4,8 (p=0,09)	1,2
% verandering in frequentie van complexe partiële en secundair gegeneraliseerde aanvallen	-21 -	-31 (p=0,007)	-39 (p<0,001)	-18
PER=perampanel - geen gegevens				
<sup>a</sup> Respons = percentage met tenminste 50% reductie in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie gemeten over de 13 weken onderhoudsperiode ten opzichte van de baselineperiode; (p-waarde vs placebo)				
<sup>b</sup> per 4 weken in de onderhoudsperiode ten opzichte van de baselineperiode				
<sup>c</sup> bepaald voor de patiënten die de onderhoudsfase afmaakten				
* p<0,05 tov placebo.				

**Tabel 5. Gunstige effecten van perampanel in de gepoolde 3 fase III onderzoeken bij patiënten met partiële epilepsie, na 6 weken titratieperiode en 13 weken op een vaste dosering**

	<i>Gepoolde studies 304/305/306 (EPAR p. 95/122)</i>			
	<i>PER 4 mg</i>	<i>PER 8 mg</i>	<i>PER 12 mg</i>	<i>placebo</i>
Gepoold percentage 50%-responders	29	35	35	19
<i>posthocanalyse</i>				
% responders <sup>a</sup> bij gelijktijdig gebruik van CYP3A-inducende anti-epileptica	23	31,5	30	-
% responders <sup>a</sup> bij gelijktijdig gebruik van niet-CYP3A-inducende anti-epileptica	33	46,5	50	-
Vershil in respons <sup>a</sup> tov placebo zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine, oxcarbazepine of fenytoïne		35	39	
Vershil in respons <sup>a</sup> tov placebo bij gelijktijdig gebruik van carbamazepine, oxcarbazepine of fenytoïne		10	12	
Vershil in respons <sup>a</sup> tov placebo met carbamazepine of oxcarbazepine		16	17	
PER=perampanel				
<sup>a</sup> Respons = percentage met tenminste 50% reductie in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie gemeten over de 13 weken onderhoudsperiode ten opzichte van de baselineperiode				
<sup>b</sup> per 4 weken in de onderhoudsperiode ten opzichte van de baselineperiode				
* p<0,05 tov placebo.				

**Tabel 6: Werkzaamheid anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie gebaseerd op de respons, gedefinieerd als 50% aanvalsreductie<sup>a</sup>**

	dosis mg/dag	Aantal geïncludeerde onderzoeken met aantal patiënten	Voor placebo gecorrigeerde respons (%)	NNT	Odds Ratio (OR) /RR (95% CI)
perampanel <sup>22</sup>	4	3 studies (13 weken) n=1491	9	11	-
	8		16	7	1,5
	12		16	7	1,8
lacosamide <sup>23**</sup>	200	3 studies (12 weken) n= 1308	11	9	1,6-1,7
	400		17	6	2,0-2,8
	600		17	6	2,2-3,2
levetiracetam	1000	10 studies (12-24 weken) n=1742	Kind 27	Kind 4	2,5 (1,8-3,5)
	2000		Volw. 23	Volw. 5	4,9 (2,8-8,8)
	3000				2,6 (2,0-3,3)
	alle doses				2,4 (2,0-2,9)
gabapentine	1800	5 studies (2-14 weken) n= 997	17	6,7 (3,0-10,5)	1,9 (1,4-2,7)
pregabalin <sup>24</sup>	150	6 studies (11-19 weken) n= 2009	-	-	-
	300				
	600				
oxcarbazepine	600	2 studies (16-26 weken) n= 961	14 <sup>b</sup>	7,1 <sup>b</sup>	2,4 (1,4-4,1)
	1200		29	3,4	4,2 (2,6-6,7)
	2400		37	2,7	5,6 (3,6-8,8)
	overal				3,0 (2,2-4,0)
zonisamide	100- 500	4 studies (12 weken) n= 997	-	6	2,4 (1,7-3,2)
	300- 500				2,4 (1,8-3,3)
topiramaat	200-1000	10 (11-19 weken) n=1312	-	-	2,9 (2,3-3,6)

\* p<0,05 tov placebo.

- geen waarde weergegeven

\*\* De meta-analyse van Sawh, 2013 heeft dezelfde 3 studies opgenomen als in de EPAR van lacosamide (studie SP754 is Chung, 2010). De in de EPAR vermelde uitkomsten en de daar gepresenteerde integrale analyse zijn weergegeven.

<sup>a</sup> het betreft de uitkomsten van de meta-analyses van de fase III studies in de Cochrane review; zie tabel 2. Voor perampanel waarvan nog geen Cochrane review is, is afgegaan op de in de EPAR gepresenteerde integrale analyse.

<sup>b</sup> De twee studies van oxcarbazepine als adjuvans betreffen 1 studie bij kinderen (Glaser, 2000) en 1 bij volwassenen (Barcs 2000)<sup>25</sup>. In de studie bij volwassenen zijn 3 doseringen oxcarbazepine vergeleken met placebo. In het Cochrane review ontbreken hierover gegevens, daarom zijn de voor placebo gecorrigeerde respons en de NNT afgeleid uit de gegevens uit de studie van Barcs, 2000. Een groot deel van de patiënten in de arm met 2400 mg/dag had problemen met bijwerkingen, waardoor een dosisverlaging nodig was. Daarom is tijdens de studie het protocol aangepast en zijn 43 van de oorspronkelijk 174 aan de 2400 mg arm toegewezen patiënten getitreerd tot een dosering van 1800 mg/dag.

## Evidentie.

Met perampanel zijn als adjuvans drie fase III dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten van 12 jaar en ouder met partiële epilepsie met en zonder secundaire generalisatie. Het betrof patiënten die refractair waren voor tenminste 2 andere anti-epileptica. De 3 studies waren vergelijkbaar wat betreft opzet, in- en exclusiecriteria. Na een 6 weken durende titratiefase, waarin werd getitreerd naar de gerandomiseerde dosis, volgde een 13 weken durende onderhoudsbehandeling. De ingesloten patiënten hadden een gemiddelde ziekteduur van ongeveer 21 jaar; de partiële aanvallen werden niet adequaat onder controle gehouden met 1-3 gelijktijdig gegeven anti-epileptica. Geïncludeerde patiënten mochten slechts 1 enzyminducerend anti-epilepticum (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital of primidon) gebruiken. 85- 89% patiënten nam 2-3 gelijktijdige anti-epileptica; de mediane aanvalsfrequentie van de patiënten tijdens de baselinedfase bedroeg 9-14 aanvallen/4 weken. In alle 3 studies is tijdens de titratiefase gestart met 2 mg/dag en is in wekelijkse stappen van 2 mg/dag verhoogd tot de beoogde dosis. Bij optreden van onaanvaardbare bijwerkingen werd de dosering niet verhoogd of werd deze verlaagd naar de vorige getolereerde dosis.

In studie 304 van French, 2012 was de uitval 18%. De meest gebruikte anti-epileptica (die bij minstens >20% in de combinatiebehandeling voorkwamen) waaraan perampanel werd toegevoegd: carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, valproïnezuur en oxcarbazepine. In studie 305 van French, 2013 was de uitval 17%. De meest gebruikte anti-epileptica (die bij minstens >20% in de combinatiebehandeling voorkwamen) waaraan perampanel werd toegevoegd: levetiracetam, carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur.

In studie 306 van **Kraus, 2012** was de uitval was 12 %. Deze studie was bedoeld om de minimaal effectieve dosis als adjuvans vast te stellen. De meest gebruikte anti-epileptica (die bij minstens >20% in de combinatiebehandeling voorkwamen) waaraan perampanel werd toegevoegd: valproïnezuur, lamotrigine, carbamazepine, levetiracetam, topiramaat en oxcarbazepine.

**Resultaten;** zie tabel 4a, 4b en 5. De respons (gedefinieerd als percentage met een verminderde aanvalsfrequentie van tenminste 50%) bedroeg voor alle fase III studies samen 19% voor placebo, 29% voor 4 mg, 35% voor 8 mg en 35% voor 12 mg perampanel 1x/dag. Het percentage aanvalsvrije patiënten (een belangrijk secundair uitkomstpunt) was in de actieve armen numeriek groter dan in de placebogroepen; het zijn echter geen statistisch significante verschillen. Hoewel dit niet blijkt uit de responspercentages (geen of weinig verschil tussen 8 en 12 mg/dag), lijkt er alleen in 2 van de 3 RCT's in het percentage aanvalsvrije patiënten sprake van enige dosis-respons relatie. Het effect op de kwaliteit van leven, gemeten op respons op de kwaliteit van leven bij epilepsie Inventory-31-schaal (Qolie-31) was niet verschillend van placebo. Het percentage vermindering van de frequentie van complexe partiële aanvallen en secundair gegeneraliseerde aanvallen lijkt in de actieve armen vergelijkbaar met de algehele vermindering in aanvalsfrequentie.

In de open label extensie studie van **Kraus, 2013**<sup>26,27</sup> (307) zijn 97% van de patiënten die de 3 gerandomiseerde trials hebben voltooid, opgenomen. Na een conversieperiode, waarin werd getitreerd naar de max. getolereerde dosis (max. 12 mg), zijn de patiënten gedurende  $\geq 1$  jaar vervolgd. De gemiddelde dagelijkse dosis na conversie kwam uit op 10 mg. Bij de gepubliceerde interim-analyse van deze studie gebruikte 71% nog perampanel; de mediane gebruiksduur was toen 51 weken. Aan het eind van de conversie periode was er een grotere vermindering in aanvalsfrequentie vergeleken met de onderhoudsperiode in de RCT's. De onderzoekers schrijven dit toe aan de titratie naar een hogere dosering dan in de RCT's. Patiënten afkomstig uit de placebogroepen van de RCT's, bereikten in het open label vervolgonderzoek tijdens de titratiefase een vergelijkbare vermindering in aanvalsfrequentie en toename in de respons (resp. 44% en 43%) als de patiënten die ook in de RCT's al perampanel gebruikten. De vermindering in aanvalsfrequentie die aan het eind van de titratiefase was bereikt, bleef stabiel na 1-2 jaar gebruik. Er was echter geen placebogroep en patiënten konden in het open onderzoek veranderen van anti-epileptica en dosering. Hierdoor is het niet duidelijk of men het aanhouden van het effect aan perampanel mag toeschrijven.

### **Extrapolatie**

De fase 3 RCT's met perampanel bevatten slechts 143 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. De resultaten bij deze adolescenten kwamen overeen met de resultaten die werden gezien bij de volwassen populatie.

Slechts 2% van de in de fase 3 RCT's opgenomen patiënten was ouder dan 65 jaar.

Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, oxcarbazepine) is de werkzaamheid (gemeten op respons) van perampanel in vaste doses aanmerkelijk lager in vergelijking met responspercentages bij patiënten die andere dan enzyminducerende anti-epileptica gebruikten. Uit een posthoc subgroepanalyse bleek de voor placebo gecorrigeerde respons van 8 en 12 mg perampanel 2-3 maal zo groot, als perampanel niet werd toegevoegd aan fenytoïne, oxcarbazepine en carbamazepine; zie tabel 5.

Het effect bij niet-refractaire patiënten en bij patiënten met andere syndromen dan partiële epilepsie is niet bekend.

### **Discussie**

- In 2 van de 3 RCT's was 8 mg perampanel statistisch significant werkzamer dan placebo op het responspercentage (het primaire eindpunt voor de EMA). In een 3<sup>e</sup> RCT (studie 304) was er tussen zowel 8 en 12 mg perampanel geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo. Uit een subanalyse van de respons naar regio bleek dat voor de Noord Amerikaanse patiënten in studie 304 (n=227) er in beide actieve armen (8 en 12 mg) wel een statistisch significant verschil met placebo was, maar niet voor de Zuid- en Midden Amerikaanse patiënten. Dit wordt in de publicatie toegeschreven aan een hogere respons in de placebogroep. De EMA noemt in de EPAR als bijkomende reden het gebruik van enzyminducerende anti-epileptica. Omdat de uitkomst in de Noord-Amerikaanse subgroep vergelijkbaar is met die in de andere 2

RCT's, is er volgens de EMA geen reden om aan te nemen dat perampanel in de Europese populatie niet werkzaam zou zijn.

- In combinatie met van CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, oxcarbazepine) moet men rekening houden met een sterke vermindering van het effect. Opvallend is dat deze geringere werkzaamheid niet door gebruik van een hogere dosering perampanel gecorrigeerd lijkt te kunnen worden. In de SPC wordt bij combinatie met CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica ook geen hogere doseringen geadviseerd.
- Perampanel 12 mg bleek in de RCT's 'head to head' op de primaire uitkomstmaten niet werkzamer dan 8 mg. Wel bleek uit de interimanalyse van de extensie studie (Krauss, 2013) dat door verhoging van de dosering naar 12 mg de werkzaamheid nog verder toenam. De respons nam toe van 38% naar 44%, en de aanvalsfrequentie verminderde verder van -33% naar -43%. De conclusie van de EMA (p. 88/122) was daarom dat voor sommige patiënten met onvoldoende klinische respons op 8 mg en die deze dosis wel verdragen, de dosis van 12 mg blijkbaar van voordeel kan zijn.

Er zijn geen verschillen vastgesteld in de werkzaamheid van de verschillende anti-epileptica die als adjuvans worden toegepast. Direct vergelijkende studies ontbreken. Uit tabel 6 blijkt in een indirecte vergelijking van de NNT's en odds ratio's dat vergeleken met andere adjuvantia perampanel zich in deze vergelijking op het einde van de werkingsschaal bevindt vergelijkbaar met of net iets buiten lacosamide en gabapentine. Het trekken van harde conclusies over een kwantitatief verschil in werkzaamheid is echter moeilijk, zowel vanwege een overlap in betrouwbaarheidsintervallen van de odds ratios als van het percentage responders tussen diverse anti-epileptica en vanwege methodologische problemen inherent aan de indirecte vergelijking. Een indirecte, kwantitatieve vergelijking van de verschillende anti-epileptica is van beperkte waarde, omdat niet alle middelen optimaal in add-on-onderzoeken zijn onderzocht en er verschillen zijn in studiepopulaties. Zo zijn er verschillen in baseline karakteristieken van de patiënten, zoals het gebruik van andere anti-epileptica, het mediane aantal aanvallen en het aandeel van patiënten met secundair gegeneraliseerde aanvallen. Dit sluit aan bij de conclusie van de EMA, die in de EPAR stelt dat de werkzaamheid van perampanel vergeleken met die van andere anti-epileptica, die recentelijk zijn geregistreerd, bescheiden is.

Kwaliteit van leven uitkomsten worden in de epilepsiestudies met adjuvantia vaak zijdelings als een secundaire uitkomstmaat gemeten. Ook worden de uitkomsten niet volledig in studies weergegeven. Zo meldt Sawh, 2013 in de meta-analyse over lacosamide dat een verandering in de Quoly-31 slechts in 1 studie is gerapporteerd, maar zonder standaarddeviatie aan te geven. Verder blijkt er geen consensus over welke uitkomstmaat hiervoor de voorkeur heeft. Voor QoL is ook in de meest recente Cochrane analyse (Mbizvo, 2012) van een adjuvans bij epilepsie afgezien van combinatie van de uitkomsten in een meta-analyse. Daarom is in dit rapport niet ingegaan op een indirecte vergelijking voor QoL.

**Conclusie.** Perampanel was in een dosering van 4-12 mg 1x/dag als adjuvans aan 1-3 andere anti-epileptica in kortdurend onderzoek bij refractaire partiële epilepsie statistisch significant werkzamer dan placebo. De werkzaamheid op de lange termijn is echter nog onvoldoende vastgesteld. Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarin perampanel werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. In indirecte vergelijking is de werkzaamheid van perampanel bescheiden vergeleken met andere andere als adjuvans gebruikte anti-epileptica. In combinatie met CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine en vooral fenytoïne) moet men rekening houden met een nog geringere werkzaamheid.

### 3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Bijwerkingen van perampanel en vergeleken behandelingen

	<i>meest frequent (&gt; 10% vg SPC)</i>	<i>Bijwerkingen significant geassocieerd met de werkzame stof*</i>
<i>perampanel</i>	duizeligheid, slaperigheid.	duizeligheid, slaperigheid, agressie/ irritatie, ataxie/evenwichtstoornis.
<i>gabapentine</i>	slaperigheid, duizeligheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts.	duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid
<i>lacosamide</i>	duizeligheid, hoofdpijn, dubbelzien, misselijkheid.	Ataxie/ abnormale coördinatie, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid
<i>levetiracetam</i>	slaperigheid, asthenie/vermoeidheid	slaperigheid, optreden infecties
<i>oxcarbazepine</i>	vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, maagdarfstoornissen, dubbelzien.	ataxie, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, slaperigheid, dubbelzien
<i>pregabalin</i>	slaperigheid, duizeligheid,	ataxie, duizeligheid, slaperigheid, gewichtstoename
<i>topiramaat</i>	gewichtsverlies, duizeligheid, vermoeidheid, paresthesie, slaperigheid, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis, depressie.	ataxie, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, slaperigheid, abnormaal denken
<i>zonisamide</i>	slaperigheid, duizeligheid, geheugenverlies, anorexie, agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, depressie, ataxie, verlaagd bicarbonaat, diplopie.	ataxie, duizeligheid, slaperigheid, agitatie, verlies van eetlust

\* bron: Cochrane reviews; voor lacosamide Sawh, 2013. Voor perampanel Zaccara, 2013 (de enige bron met de statistische significantie bij de verschillen tov placebo).

Tabel 8. Verdraagbaarheid perampanel en vergeleken behandelingen

	Staken van de behandeling <b>Odds Ratio (OR) / RR (95% CI)*</b>	% staken vanwege bijwerkingen gecorrigeerd voor placebo*	% ernstige bijwerkingen vs placebo <sup>a</sup>
<i>PER 4 mg</i>	-	0,3	-
<i>PER 8 mg</i>	-	3,2	5,6 vs. 5,0
<i>PER 12 mg</i>	-	14,7	8,2 vs. 5,0
<i>gabapentine</i>	1,1 (0,7-1,6)	-	-
<i>lacosamide</i>	1,8 (1,3-2,6)	12,4	6,5 vs 3,8
<i>levetiracetam</i>	1,0 (0,8-1,3)	-	-
<i>oxcarbazepine 600 mg</i>	2,2 (1,6-3,0)	3,2**	7,1 vs 5,2**
<i>1200 mg</i>		27,5	5,1 vs 5,2
<i>2400 mg</i>		58	10,3 vs 5,2
<i>pregabalin</i>	1,4 ( 1,1-1,9)	-	2,3 vs 2,1
<i>topiramaat</i>	2,3 (1,6-3,3)	-	-
<i>zonisamide</i>	1,6 (1,1-2,3)	7,7	4,8 vs 4,6

\* bron: Cochrane reviews, CFH-rapport lacosamide, EPAR perampanel.

- geen gegevens

<sup>a</sup> bron: de EPARs

\*\* Hier zijn de gegevens uit Barcs, 2000 gebruikt, omdat het Cochrane review hierover geen gegevens vermeldt. In deze studie had een groot deel van de patiënten in de arm met 2400 mg/dag problemen met bijwerkingen, waardoor een dosisverlaging nodig was. Daarom is tijdens de studie van Barcs 2000 het protocol aangepast en is de dosering bij 43 van de oorspronkelijk 174 aan de 2400 mg arm toegewezen patiënten getitreerd tot een dosering van 1800 mg/dag.

#### Evidentie.

De beoordeling van de veiligheid in de EPAR van perampanel is gebaseerd op 1.639 patiënten (alle gecontroleerde en niet-gecontroleerde trials) die perampanel hebben gebruikt, waarvan



1174 gedurende 6 maanden en 703 langer dan 12 maanden. Specifieke bijwerkingen in de gepoolde RCT's<sup>28,29,30</sup> die bij perampanel dosisafhankelijk aanmerkelijk vaker optreden dan bij placebo zijn centrale bijwerkingen als duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid, angst, irritatie, vallen, ataxie/evenwichtstoornis. Voor doses tot 4 mg was er geen statistisch significant verschil in bijwerkingen vergeleken met placebo. 15% van de patiënten in de fase III studies had psychiatrische bijwerkingen. Het betrof met name slaperigheid, angst en agressie, maar ook enkele gevallen van psychose, psychotische stoornis, paranoia en delirium. Omdat patiënten met psychotische stoornissen waren uitgesloten voor de RCT's, meent de EMA dat voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een anamnese van psychotische stoornissen. Verder bestaat er bij perampanel een bepaald risico op misbruik; Het risico op misbruik blijkt vergelijkbaar tot iets hoger (voor de negatieve effecten) met dat van alprazolam en lager dan van ketamine. Van perampanel zijn onttrekkingsymptomen beschreven en 2 gevallen van afhankelijkheid gemeld. Er is verder een verhoogd risico op vallen, met name bij ouderen. Ook is er bij gebruik van perampanel kans op infecties en visusstoornissen.

Alleen in het open vervolgonderzoek (studie 307) zijn ook cardiovasculaire bijwerkingen gemeld bij gebruik van doses van 8-12 mg: onder meer 1<sup>e</sup> graads AV block, palpitatie, atriumfibrilleren. Mogelijk hangt dit samen met het feit dat alleen in deze studie perampanel langer dan 13 weken in onderhoudsdosering is gebruikt.

Staken vanwege bijwerkingen tijdens gebruik van perampanel betrof met name patiënten die duizeligheid en slaperigheid rapporteerden. Zie verder tabel 8.

#### Ernstige bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen kwamen slechts in geringe mate vaker voor in de 8 en 12 mg armen vergeleken met placebo; zie tabel 8. In de epilepsie-studies met perampanel waren 5 sterfgevallen, waarvan 4 geen verband hielden met perampanel. Het ene mogelijk aan perampanel gerelateerde sterfgeval betrof SUDEP (sudden unexplained deaths in epilepsy). 2 andere doden traden op in onderzoeken met perampanel bij de ziekte van Parkinson en hadden een cardiovasculaire achtergrond. Alleen in het langerdurend open vervolgonderzoek (207) zijn ook bij epilepsie cardiovasculaire bijwerkingen gemeld.

#### Bijwerkingen bij andere anti-epileptica waarmee indirect wordt vergeleken:

Bij lacosamide is dosisafhankelijke verlenging van het PR-interval gemeld; en ook eerstegraads AV-blok en syncope. En verder komen ook psychiatrische bijwerkingen (vaak depressie; soms agressie, psychose) voor.

Zonisamide kan aanleiding geven tot (ernstige) huidreacties, nierstenen en aplastische anemie; en omdat het een sulfonamidegroep bevat moet men rekening houden met ernstige overgevoelighedsreacties. In de SPC van zonisamide wordt in een vet gedrukte omkadering gewaarschuwd voor ernstige huiduitslag waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson. Bij de andere adjuvantia ontbreekt echter een specifieke waarschuwing in vet gedrukte omkadering.

Topiramaat kan leiden tot psychomotore traagheid (moeilijk op woorden kunnen komen, concentratiestoornissen) paresthesieën, metabole acidose en nierstenen. Ook verder frequent psychiatrische bijwerkingen (zeer vaak depressie; vaak agressie, angst; soms psychose).

Pregabalin, gabapentine en levetiracetam lijken in het algemeen minder aanleiding te geven tot ernstige bijwerkingen: wel zijn er van levetiracetam, pregabalin en gabapentine meldingen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens-Johnson; en verder komen bij levetiracetam vaak psychiatrische bijwerkingen (depressie, agressie; soms psychose) voor.

**Discussie.** Bijwerkingen zijn dosisgerelateerd en centraal van aard, zoals bij veel andere anti-epileptica waarmee is vergeleken. Perampanel in de dosering tot 8 mg lijkt wat betreft bijwerkingen wel goed te worden verdragen. Maar de gegevens hierover zijn voor perampanel met name afkomstig uit kortdurend onderzoek. Het is in langdurig onderzoek nog onvoldoende onderzocht. Verder heeft perampanel de volgende eigenschappen die de aandacht vragen: Er is kans op psychiatrische bijwerkingen en er is risico van misbruik en onttrekkingverschijnselen bij staken. Een toegenomen kans op psychiatrische bijwerkingen is bij meer anti-epileptica gemeld, zoals bij topiramaat, levetiracetam en lacosamide. Door de verhoogde kans op misbruik, die vergelijkbaar is met die van benzodiazepinen, is de toepassing van perampanel beperkt tot patiënten zonder voorgeschiedenis van misbruik. Het is echter niet aannemelijk dat misbruik voor het merendeel van de beoogde patiënten met partiële epilepsie een risico vormt. Van de andere anti-epileptica is ook bij pregabalin misbruik gemeld.

In de RCT's is perampanel maar bij 20 ouderen is onderzocht en trad vallen bij ouderen vaker op bij perampanel dan bij placebo.

Agressie is relatief veel bij jongeren van 12-18 jaar gemeld, waaronder een aantal ernstige gevallen. Ook bij levetiracetam en topiramaat zijn psychiatrische bijwerkingen vaker bij kinderen gemeld dan bij volwassenen.

Bij perampanel is geen sprake van ernstige bijwerkingen zoals bij vigabatrine en zonisamide, waar in de SPC's in een vet gedrukte omkadering wordt gewaarschuwd voor resp. gezichtsvelddefecten en ernstige huiduitslag waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson. Ook bij de andere adjuvantia (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat) ontbreekt een dergelijke waarschuwing voor een ernstige bijwerking. Op basis van indirecte vergelijking is vooralsnog onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in veiligheid. Perampanel heeft wel het nadeel van een beperkte ervaring en een nieuw werkingsmechanisme waardoor men er rekening mee dient te houden dat nog onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen kunnen optreden. De EMA (p 120/122) wijst in de EPAR op de grote onzekerheid die er voor perampanel op het punt van bijwerkingen en met betrekking tot interacties bestaat. Er zijn op het punt van metabolisme en klinisch farmacologische gegevens inconsistenties en vragen. Er is ongerustheid dat perampanel deels wordt gemetaboliseerd tot reactieve metabolieten. Mede vanwege de lange halfwaardetijd, geeft dit een theoretisch risico op mogelijke ernstige idiosyncratische immuungemedieerde huidreacties, zoals die zijn gemeld bij andere anti-epileptica waarmee wordt vergeleken. Voor de EMA was de klinische behoefte aan nieuwe middelen bij epilepsie de reden om perampanel toch toe te laten tot de markt, ondanks de onzekerheid over het bijwerkingenprofiel en de benefit-risk verhouding. Op basis van indirect vergelijkend onderzoek is vooralsnog onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in veiligheid ten opzichte van de andere anti-epileptica waarmee indirect is vergeleken.

#### Conclusie.

Het bijwerkingenprofiel van perampanel verschilt van dat van andere anti-epileptica en wordt gekenmerkt door duizeligheid, slaperigheid, agressie/irritatie, ataxie/evenwichtstoornis. Zoals bij veel andere anti-epileptica zijn de bijwerkingen van perampanel dosisgerelateerd en centraal van aard. Het heeft een risico op misbruik, vergelijkbaar met dat van benzodiazepinegebruik. Bij ouderen is perampanel beperkt onderzocht, maar lijkt er verhoogd risico op vallen. Bij jongeren van 12-18 jaar is agressie relatief vaak gemeld. Perampanel wordt in kortdurend onderzoek wat betreft bijwerkingen relatief goed verdragen. Er is echter slechts een beperkte ervaring mee. Vanwege het nieuwe werkingsmechanisme dient men er rekening mee te houden dat nog onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Dit betekent dat er te weinig gegevens zijn om te bepalen of perampanel voor- of nadelen heeft in verdraagbaarheid en bijwerkingenprofiel ten opzichte van een van de volgende als adjuvans toegepaste anti-epileptica; gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 9. Ervaring met perampanel en vergeleken behandelingen\***

	<i>peram- panel</i>	<i>gaba- pentine</i>	<i>lacos- mide</i>	<i>levetira- cetam</i>	<i>oxcarba- zepine</i>	<i>pregaba- line</i>	<i>topira- maat</i>	<i>zonisa- mide</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x		X (2008)					
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>						X (2004)		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X (1999)		X (2000)	X (1991)		X (1995)	X (1989)

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)

**Conclusie.** De ervaring met perampanel is beperkt en geringer dan met de overige anti-epileptica (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat, zonisamide).

### 3c2 Toepasbaarheid

De belangrijkste verschillen in toepasbaarheid:

Perampanel is in tegenstelling tot diverse andere anti-epileptica (gabapentine, levetiracetam, topiramaat, oxcarbazepine en zonisamide) niet geregistreerd als monotherapie bij partiële epilepsie.

**Contra-indicaties:** Bij perampanel ontbreken contra-indicaties als 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> graads AV-block zoals die bestaan voor lacosamide.

**Specifieke groepen:**

Bij *ouderen*  $\geq 65$  jaar zijn perampanel beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid.

Perampanel is niet geregistreerd voor kinderen jonger dan 12 jaar. Diverse andere anti-epileptica (gabapentine, levetiracetam, topiramaat en oxcarbazepine) zijn geregistreerd voor kinderen van 6 jaar en ouder. Ook voor deze patiëntencategorie biedt perampanel daarom geen voordeel.

**Interacties:** Perampanel heeft veel interacties met andere anti-epileptica. Gelijktijdig gebruik met CYP3A-inducerende middelen (rifampicine, *Hypericum*) kan de plasmaconcentratie van perampanel verlagen; in combinatie met carbamazepine is een drievoudige verlaging gemeld, met oxcarbazepine en fenytoïne een tweevoudige verlaging. Topiramaat verlaagt de plasmaconcentratie van perampanel met 20%. Perampanel kan de concentratie oxcarbazepine met 35% verhogen. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers (ketoconazol) kan de AUC van perampanel verhogen met 20%. In een dosering van 12 mg/dag kan perampanel het effect van orale progestageenbevattende geneesmiddelen verminderen en is aanvullende niet-hormonale anticonceptie (spiraaltje, condoom) aangewezen.

Lacosamide (dat wordt gemetaboliseerd via diverse CYP-enzymen) en oxcarbazepine (een remmer van CYP2C19 en verder een zwakke inductor van enkele enzymen) geven ook veel aanleiding tot interacties. Dit geldt ook voor topiramaat dat enzyminductie via  $\beta$ -oxidatie en enzymremming van CYP2C19 geeft. Zonisamide wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en kan interacties hebben met CYP3A4-remmers en CYP3A4-inductoren. Gabapentine, levetiracetam en pregabaline geven waarschijnlijk aanleiding tot minder interacties.

**Overig:** Perampanel mag men niet toepassen bij ernstig gestoorde leverfunctie, matig of ernstig gestoorde nierfunctie of hemodialyse. Ook is voorzichtigheid geboden bij een voorgeschiedenis van (genees)middelenmisbruik. Bij lacosamide is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige hartaandoeningen (in anamnese) en met geleidingsproblemen. Bij oxcarbazepine dient men voorafgaand aan de behandeling het natriumgehalte te controleren. Bij topiramaat moet men bij aandoeningen die vatbaar maken voor metabole acidose (als nierziekten, status epilepticus, diarree, operatie, ketogeen dieet) tijdens behandeling serum bicarbonaatwaarden bepalen.

**Conclusie.** Andere anti-epileptica (gabapentine, levetiracetam, topiramaat en oxcarbazepine) zijn breder toepasbaar dan perampanel, nl ook als monotherapie bij partiële epilepsie en/of bij kinderen vanaf 6 jaar. Verder heeft perampanel veel interacties vergeleken met gabapentine, levetiracetam en pregabaline.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 10. Gebruiksgemak van perampanel en vergeleken behandelingen**

	<i>perampanel</i>	<i>gaba-pentine</i>	<i>lacosa-mide</i>	<i>levetira-cetam</i>	<i>oxcarba-zepine</i>	<i>prega-baline</i>	<i>topira-maat</i>	<i>zoni-samide</i>
toedieningsvormen	tablet	tablet capsule	tablet stroop injectie	tablet oplossing injectie	tablet suspensie	capsule	tablet capsule	tablet
Orale toedienings-frequentie/dag	1	3	2	2	2	2-3	1-2	1-2

**Conclusie.** Perampanel heeft het voordeel dat het maar eenmaal daags gedoseerd hoeft te worden.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Als adjuvans bij partiële epilepsie heeft perampanel een gelijke therapeutische waarde als gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

### 4a Claim van de fabrikant

"Perampanel is effectief en wordt goed verdragen als adjuvante therapie in het verminderen van het aantal epilepsieaanvallen bij een sterk refractaire patiëntengroep. Het zorgt bovendien voor een significante verbetering van de kwaliteit van leven. Het effect van perampanel houdt gedurende lange tijd aan en perampanel heeft een hoge mate van retentie, welke aangeeft dat patiënten de therapie goed volhouden.

Op basis van een uitgebreide vergelijking van therapeutisch waarde en criteria voor clustering, blijkt perampanel alleen onderling vervangbaar te zijn met lacosamide en levetiracetam, ondanks het feit dat perampanel, in tegenstelling tot lacosamide, een opmerkelijk en significant effect heeft op secundair gegeneraliseerde aanvallen."

"Perampanel een duidelijke meerwaarde ten opzichte van lamotrigine en zonisamide vanwege het ontbreken van specifieke ernstige bijwerkingen en ten opzichte van topiramaat en retigabine door het ontbreken van een specifiek CNS bijwerkingenprofiel. Oxcarbazepine heeft een afwijkend bijwerkingenprofiel waarin huidreacties en hyponatriemie op de voorgrond staan. Het bijwerkingenprofiel van perampanel vertoont de meeste overeenkomsten met die van lacosamide en levetiracetam."

### 4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

In geen van de 3 RCT's met perampanel was er een significant effect ten opzichte van placebo op de kwaliteit van leven gemeten op QOLIE-31-P. Dit komt naar voren in de publicaties van 2 RCT's (304 en 305) en in de EPAR. De EPAR geeft aan dat ook voor de 3e studie (306) de veranderingen op QOLIE-31-P in alle behandelarmen, inclusief placebo, vergelijkbaar waren. Een lange termijn effect van perampanel is volgens de WAR onvoldoende vastgesteld. Onder 'gunstige effecten' is toegelicht dat de enige lange termijn studie 307 een open studie betreft waarin patiënten konden veranderen van anti-epileptica en van dosering. Hierdoor is niet duidelijk of de aanhoudende vermindering in aanvalsfrequentie na de titratiefase wel aan perampanel te danken is. Bovendien werden in de titratiefase in studie 307 alle patiënten getitreerd naar een hoge dosering van 12 mg, wat niet geheel overeenkomt met de geregistreerde dosering, waar 12 mg de maximale dosering is.

Volgens de WAR lijken er tussen perampanel en andere adjuvantia bij indirecte vergelijking (tabel 6) geen grote verschillen in werkzaamheid. Wel bevindt perampanel zich vergeleken met de andere adjuvantia -ook bij gebruik van hoge dosering- aan het einde van het spectrum bij de middelen met het geringste effect. Gezien de geringe evidence van de indirecte vergelijking, volgt de WAR het oordeel van de EMA dat perampanel vergeleken met de andere anti-epileptica als adjuvans een bescheiden werkzaamheid heeft.

Alle anti-epileptica waarmee perampanel in deze beoordeling is vergeleken zijn evenals perampanel geregistreerd voor partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie. In dit rapport is perampanel voor deze geregistreerde indicatie beoordeeld. De subgroepanalyse gericht op refractaire secundair gegeneraliseerde aanvallen (Ko, 2013)<sup>31</sup> is in deze beoordeling niet meegenomen. In de EPAR of in de 3 gepubliceerde fase III RCT's wordt niet ingegaan op het specifieke effect of een mogelijke meerwaarde van perampanel ten aanzien van secundair gegeneraliseerde aanvallen. De gecombineerde verandering in de frequentie van complexe partiële aanvallen en van secundair gegeneraliseerde aanvallen was in de fase III RCT's een secundaire eindpunt; de uitkomsten op dit gecombineerde eindpunt zijn in de tabellen 4a en 4b opgenomen. Het percentage vermindering van de frequentie van complexe partiële aanvallen en secundair gegeneraliseerde aanvallen lijkt in de actieve armen vergelijkbaar met de algehele vermindering in aanvalsfrequentie.

Bij de beoordeling van adjuvantia bij partiële epilepsie spitsen zich de verschillen in de regel toe op de bijwerkingen en het bijwerkingenprofiel. Alle anti-epileptica hebben een verschillend bijwerkingenprofiel. Op grond van verschillen in bijwerkingenprofiel kan tussen perampanel en

een van de adjuvantia gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat geen meerwaarde aan perampanel worden toegekend; zie ongunstige effecten.

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas**

#### **Voorstel FK-advies voor perampanel:**

Carbamazepine, lamotrigine en valproïnezuur zijn middelen van eerste keus bij alle vormen van partiële epilepsie. Perampanel kan worden toegepast als adjuvans. De verschillen met levetiracetam, gabapentine en pregabaline in werkzaamheid en bijwerkingenfrequentie lijken beperkt maar kunnen nog niet definitief worden vastgesteld. Vergeleken met andere als adjuvans toegepaste anti-epileptica heeft perampanel een matige werkzaamheid. Ook heeft het veel interacties. Met perampanel is weinig ervaring; het heeft een nieuw werkingsmechanisme dat kan leiden tot andere nog onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen. De keuze voor een specifiek adjuvans bij de behandeling van refractaire partiële epilepsie is afhankelijk van de individuele situatie.

## Literatuur

- <sup>1</sup> Meijer S (RIVM), Carpay JA (Tergooziekenhuizen). Epilepsie samengevat. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Epilepsie, 1 maart 2013.
- <sup>2</sup> Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM), Carpay JA (Tergooziekenhuizen). Hoe vaak komt epilepsie voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Epilepsie, 13 december 2011.
- <sup>3</sup> Carpay JA (Tergooziekenhuizen), Meijer S (RIVM). Wat is epilepsie en wat zijn de gevolgen? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Epilepsie, 19 februari 2013.
- <sup>4</sup> WHO. Global burden of disease 2004 update: Disability weights for diseases and conditions.
- <sup>5</sup> EMA. Committee for medicinal products for human use Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. EMA. London, 22 July 2010. CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr
- <sup>6</sup> French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012;79:589-96.
- <sup>7</sup> French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54:117-25.
- <sup>8</sup> Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al A. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78:1408-15.
- <sup>9</sup> Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, et al. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ*. 2013;1:e114. doi: 10.7717/peerj.114.
- <sup>10</sup> Castillo SM, Schmidt DB, White S, et al. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD002028. DOI: 10.1002/14651858.CD002028.
- <sup>11</sup> Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD001901.pub2.
- <sup>12</sup> Marson AG, Kadir ZZ, Hutton JL, et al. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 1. Art. No.: CD001415. DOI: 10.1002/14651858.CD001415.
- <sup>13</sup> Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005612. DOI: 10.1002/14651858.CD005612.pub2.
- <sup>14</sup> Jette N, Hemming K, Hutton JL, et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001417. DOI: 10.1002/14651858.CD001417.pub2.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> Gao L, Xia L, Zhao FL, et al. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*. 2013;103:31-44.
- <sup>17</sup> EMA. European Public Assessment Report (EPAR) Fycompa. EMA/424476/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- <sup>18</sup> SPC perampanel. 14/11/2012 Fycompa -EMA/H/C/002434 -IB/0004.
- <sup>19</sup> Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie, Herziene, tweede versie: januari 2006. Nederlands Vereniging voor Neurologie, Werkgroep Richtlijnen Epilepsie.
- <sup>20</sup> NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care Issued: January 2012. [guidance.nice.org.uk/cg137](http://guidance.nice.org.uk/cg137).
- <sup>21</sup> NCGC guideline: The Epilepsies; The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final; methods, evidence and recommendations. (January 2012). Pharmacological update of clinical guideline 20. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence.
- <sup>22</sup> EPAR perampanel.
- <sup>23</sup> EMA European Public Assessment Report (EPAR) Vimpat. Zie ook Farmacotherapeutisch rapport lacosamide (Vimpat®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2008.
- <sup>24</sup> Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005612. DOI: 10.1002/14651858.CD005612.pub2.
- <sup>25</sup> Barcs, G, Walker EB, Elger CE et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597-1607.
- <sup>26</sup> Rektor I, Krauss GL, Bar M, et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:263-9.
- <sup>27</sup> Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*. 2013;54:126-34.
- <sup>28</sup> Serratosa JM, Villanueva V, Kerling F, et al. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand* 2013; 127(suppl. 197): 30-35.
- <sup>29</sup> Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, et al. The adverse event profile of perampanel: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol* 2013; doi:10.1111/ene.12170. [Epub head of print 22 April 2013].

---

<sup>30</sup> EPAR perampanel.

<sup>31</sup> Ko D, Ramsay RE. Perampanel: expanding therapeutic options for patients with medically refractory secondary generalized convulsive seizures. *Acta Neurol Scand* 2013; 127(suppl. 197): 36-43.



## **Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen**

Product: Fycompa®

Besproken op: 28 oktober 2013 en 16 december 2013

### **Eerste bespreking**

*28 oktober 2013*

#### **perampanel (Fycompa®)**

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Perampanel is geregistreerd als adjuvans bij partiële epilepsie met of zonder secundaire generalisatie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere adjuvante bij partiële epilepsie. Er zijn alleen placebo geregistreerde studies uitgevoerd waardoor een indirecte vergelijking is gemaakt. De claim van de fabrikant is alleen onderling vervangbaar met lacosamide en levetiracetam.

##### Discussie

De referent leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd.

Op het secundaire eindpunt 'kwaliteit van leven' wordt geen effect gezien. Vraag van een commissielid is wat de andere middelen op dit punt doen waarmee het middel geclusterd wordt. Het CVZ zal nakijken of zij hierover gegevens kunnen vinden en wanneer dit het geval is, worden deze aan het rapport toegevoegd.

In tabel 6 wordt de werkzaamheid van een anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie gebaseerd op de respons, gedefinieerd als 50% aanvalsreductie aangetoond. Hierin wordt geconcludeerd dat perampanel vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans een bescheiden werkzaamheid heeft. De zin in het rapport waarin staat dat de WAR het oordeel van de EMA volgt die deze conclusie ook heeft getrokken, maar hiervoor over meer ook vertrouwelijke gegevens beschikt, wordt aangepast dat de conclusie van de EMA een bevestiging van de conclusie van de WAR is.

In het rapport wordt niet ingegaan op het punt dat het middel een ander aangrijpingspunt heeft. Dit is met name van belang omdat de fabrikant claimt dat het middel werkzaam is bij refractaire patiënten. Het CVZ licht toe dat perampanel gepositioneerd wordt als een middel dat werkzaam is bij refractaire patiënten. Het gaat dan om patiënten die gefaald hebben op andere anti-epileptica. Uit figuur 1 komt niet naar voren dat perampanel gebruikt wordt na falen met andere anti-epileptica. Vanwege het ontbreken van de consistentie met de andere tabellen wordt besloten om figuur 1 uit het rapport weg te laten.

De conclusie in het GVS-rapport is dat perampanel kan worden geclusterd met lacosamide en levetiracetam met 8 mg als standaarddosering van perampanel. De commissie adviseert om deze conclusie uit te breiden met alle andere middelen waarmee het middel geclusterd kan worden. Dit is conform de conclusie van therapeutische waarde van perampanel in het FT-rapport.

Een nagekomen schriftelijke reactie van een commissielid op het Farmacotherapeutisch rapport is verwerkt. Op pagina 10 is de zin dat 'perampanel als adjuvans is in indirecte vergelijking niet werkzamer dan de andere als adjuvans gebruikte antiepileptica' doorgehaald.

##### Besluit

De commissie oordeelt dat als adjuvans bij partiële epilepsie perampanel een gelijke therapeutische waarde heeft als gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat.

## **Tweede bespreking**

*16 december 2013*

### **perampanel (Fycompa®)**

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. In de oktober vergadering was de concept conclusie van de commissie dat perampanel als adjuvans bij partiële epilepsie een gelijke therapeutische waarde heeft als gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine. De concept conclusie in het concept GVS-rapport was dat perampanel volgens de GVS-criteria zowel in aanmerking komt voor clustering met lacosamide en levetiracetam in cluster ONO3AXDO, alsook met topiramaat in cluster ONO3AXEO.

#### Discussie

De referenten leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd. Overall konden de referenten zich vinden in de reactie die het CVZ geeft op het commentaar van de fabrikant. Het voorstel is om de volgende wijzigingen door te voeren.

In de brief aan de fabrikant worden andere doseringen genoemd dan dat in tabel 6 van het FT-rapport staan. Het CVZ licht toe dat dit de DDD's van deze stoffen zijn die bij epilepsie zijn gebruikt om te vergelijken met de 8 mg. Dit omdat het vaak ranges zijn en het zuiverder is om dit met DDD's te vergelijken. Een commissielid stelt voor om dit in de brief te vermelden. In de brief aan de fabrikant wordt 'gesproken' over een overlap in het betrouwbaarheidsinterval. In tabel 6 in het FT-rapport wordt het betrouwbaarheidsinterval van perampanel gemist. Het CVZ heeft dit betrouwbaarheidsinterval niet kunnen vinden. Het CVZ zoekt dit nogmaals na.

Een van de bijwerkingen van het middel is de verhoogde kans op vallen (bij 1 op de 4 ouderen komt dit voor). Een commissielid stelt voor om tevens op te nemen wat het aantal ouderen uit de placebogroep is die vallen.

De alinea 'Er is verder een verhoogd risico op vallen, met name bij ouderen trad dit zeer vaak op (bij 1 op de 4)' tot en met 'Aan de andere kant kan de hoge kans op vallen bij ouderen ook op toeval berusten...' wordt aangepast. Een commissielid heeft hier een tekstvoorstel voor.

Een commissielid heeft moeite met de term 'bescheiden werkzaamheid' dat in het FT-rapport gebruikt wordt en plaatst een vraagteken bij het feit of dit een gangbare/wetenschappelijke term is. Het commissielid geeft aan dat het voor dit middel, maar ook voor andere nieuwere middelen die in de toekomst door de commissie beoordeeld moeten worden, vergeleken met andere relatief nieuwere middelen van een paar jaar oud het dan moeilijk is om de relatieve werkzaamheid van het middel aan te geven. Het commissielid is van mening dat in de brief duidelijker 'stelling' moet worden genomen dat de fabrikant geen goed onderzoek heeft waarmee de claims onderbouwd kunnen worden. Het CVZ licht toe dat de EPAR spreekt over 'bescheiden' werkzaamheid, maar daarnaast het CVZ ook bewust voor deze term gekozen heeft. Het CVZ heeft dit gedaan omdat wanneer geprobeerd wordt om in de indirecte vergelijking met andere adjuvantia bij partiële epilepsie een ranking aan te brengen, perampanel op de laatste plaats eindigt. Omdat het een indirecte vergelijking betreft kan echter geen harde conclusie worden getrokken. Het commissielid stelt voor om aan te geven dat er geen aanwijzingen uit de literatuur zijn dat het middel een toegevoegde waarde heeft in vergelijking met de andere middelen. Dit heeft geen consequenties voor de beoordeling omdat op basis van vijf criteria gelijke therapeutische waarde is vastgesteld waardoor clustering met andere middelen mogelijk is.

Besloten wordt om bij het kopje Evidentie de zin 'Misbruik is alleen in suprathérapeutische doseringen en buiten de populatie epileptici opgetreden.' weg te laten omdat deze geen toegevoegde waarde heeft.

#### Besluit

De commissie oordeelt dat perampanel als adjuvans bij partiële epilepsie een gelijke therapeutische waarde heeft