

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van  
13 november 2008

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2892035

Datum  
7 januari 2009

Ons kenmerk  
PAK/29001969

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 8892

Onderwerp  
CFH rapport 08/22: lacosamide (Vimpat®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 13 november 2008 heeft u het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot lacosamide (Vimpat®).

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH rapport 08/22 dat als bijlage is toegevoegd.

Lacosamide (Vimpat®) is geregistreerd als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar. Het product is beschikbaar als omhulde tabletten van 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg. Tevens is een stroop van 15 mg/ml beschikbaar.

Volgens CFH rapport 08/22 kan lacosamide als onderling vervangbaar worden beschouwd met levetiracetam. Lacosamide en levetiracetam kunnen samen een cluster vormen in het GVS en op bijlage 1A worden geplaatst. Lacosamide kan worden opgenomen met een standaarddosis van 300 mg. Levetiracetam kan worden opgenomen met een standaarddosis van 1500 mg.

Concluderend adviseren wij u om lacosamide op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## CFH-rapport 08/22

lacosamide (Vimpat®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 15  
december 2008

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

28102017

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8892

***Bestellingen***

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

## 1. Inleiding

In de brief van 13 november 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Vimpat®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. Iacosamide (Vimpat®)

#### *Samenstelling*

Tablet, omhuld 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg. Stroop 15 mg/ml.

#### *Geregistreerde indicatie*

Adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor. Volgens de fabrikant kan Iacosamide met levetiracetam (Keppra®) in een cluster worden opgenomen.

#### *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 reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de onderlinge vervangbaarheid komen andere anti-epileptica in aanmerking, die bestemd zijn als adjuvans bij partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen: gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, pregabaline, zonisamide, vigabatrine en topiramaat. De anti-epileptica lamotrigine, levetiracetam, vigabatrine en topiramaat staan in het GVS op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering zonder nadere voorwaarden. Gabapentine en pregabaline staan samen in 1 cluster op bijlage 1A; ook zonisamide staat op bijlage 1A. Met name vanwege een verschil in bijwerkingenprofiel en omdat ernstige bijwerkingen zijn beschreven zijn lamotrigine, vigabatrine en topiramaat bij eerdere beoordelingen niet geclusterd op bijlage 1A en zijn ze opgenomen in het GVS op bijlage 1B. Vanwege het optreden van ernstige bijwerkingen is bij de laatste herbeoordeling (CFH-rapport 08/18) zonisamide uit het cluster ON03\*\*\*OV op bijlage 1A met levetiracetam gehaald. Naar het oordeel van de CFH dient een vergelijking te worden gemaakt met levetiracetam, pregabaline en gabapentine.

**Gelijksoortig  
indicatiegebied**

*2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

In tabel 1 staan de indicaties van de anti-epileptica gabapentine, levetiracetam, pregabaline en lacosamide vermeld zoals momenteel omschreven in de 1B-teksten (peildatum 17 november 2008). Alle genoemde stoffen zijn geregistreerd voor epilepsie. Lacosamide en pregabaline alleen voor de adjuvante behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen. Gabapentine en levetiracetam ook als monotherapie bij partiële epilepsie en verder is levetiracetam geregistreerd als adjuvans voor myoklone aanvallen bij juveniele myoklonische epilepsie en als adjuvans voor gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie. Gabapentine en pregabaline zijn ook geregistreerd voor neuropathische pijn. Beide middelen zijn geregistreerd voor perifere neuropathische pijn en alleen pregabaline ook voor centrale neuropathische pijn. Pregabaline is daarnaast als enige geregistreerd voor gegeneraliseerde angststoornis. Bij de laatste herbeoordeling (**CFH-rapport 08/18**) was de conclusie van de CFH daarom dat levetiracetam en zonisamide een gelijksoortig indicatiegebied hebben gericht op epilepsie en dat gabapentine en pregabaline een gelijksoortig indicatiegebied hebben gericht op neuropathische pijn en gegeneraliseerde angststoornis. De redentatie die in dat herbeoordelingsrapport is toegepast voor zonisamide voor het indicatiegebied epilepsie gaat ook op voor lacosamide: hoewel levetiracetam bij epilepsie breder is geregistreerd dan lacosamide kan toch gesproken worden van een gelijksoortig indicatiegebied. Beide middelen zijn geregistreerd voor de partiële epilepsie-aanvallen. Partiële aanvallen vormen de achtergrond voor meer dan de helft van de gevallen van epilepsie en zijn daarmee de meest frequente epilepsie-aanvallen. Vooralnog is lacosamide niet toepasbaar bij perifere neuropathische pijn. Op dit moment is lacosamide door de FDA afgewezen voor de indicatie diabetische neuropathische pijn. Voorafgaand aan de finale beoordeling heeft de fabrikant het dossier voor diabetische neuropathische pijn bij de EMEA teruggetrokken. In gerandomiseerd onderzoek (3 niet gepubliceerde fase III studies en één gepubliceerde fase II studie) is bij deze indicatie wel een effect ten opzichte van placebo aangetoond, maar het klinische effect lijkt ten opzichte van placebo niet klinisch relevant. In Europa heeft de fabrikant deze indicatie inmiddels teruggetrokken.

*Conclusie:* Lacosamide en levetiracetam hebben een gelijksoortig indicatiegebied gericht op epilepsie. Gabapentine en pregabaline hebben een gelijksoortig indicatiegebied gericht op neuropathische pijn en gegeneraliseerde angststoornis.

**Gelijke  
toedieningsweg**

Lacosamide wordt oraal ingenomen net als gabapentine, pregabaline en levetiracetam.

*Conclusie:* lacosamide, gabapentine, pregabaline en levetiracetam hebben een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

De anti-epileptica gabapentine, levetiracetam, pregabaline en lacosamide zijn alle vier bij volwassenen geregistreerd. Gabapentine en levetiracetam zijn voor epilepsie ook bij kinderen geregistreerd; zie tabel 1. Omdat het hier overlappende leeftijdscategorieën betreft, staat dit het bestaan van of de vorming van een cluster voor volwassenen niet in de weg.  
*Conclusie:* lacosamide, 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 lacosamide<sup>1</sup> dat is toegevoegd als bijlage.

Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarbij lacosamide werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. Op grond van een vergelijkbare werkzaamheid en een vergelijkbare bijwerkingenfrequentie kan uit indirecte vergelijking worden geconcludeerd dat lacosamide als adjuvante behandeling bij refractaire partiële epilepsie een therapeutische waarde heeft die vooralsnog vergelijkbaar is met die van levetiracetam, pregabaline en gabapentine. Wel is er onduidelijkheid over de relevantie van de ernstige bijwerkingen als verlenging van het PR interval, AV-blok en syncope. Op basis van indirect vergelijkend onderzoek is vooralsnog onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in werkzaamheid en/of veiligheid. De ervaring is beperkt. De keuze voor een specifiek adjuvans bij de behandeling van refractaire partiële epilepsie is afhankelijk van de individuele situatie.

Bij de laatste herbeoordeling (**CFH-rapport 08/18**) was de conclusie van de CFH dat er is sprake van een klinisch relevant verschil in bijwerkingen tussen zonisamide aan de ene kant en levetiracetam, pregabaline en gabapentine aan de ene kant. De achtergrond is dat bij zonisamide ernstige huidreacties gemeld, waaronder gevallen van het Stevens-Johnson syndroom. In de SPC van zonisamide komt dit een vet gedrukte omkaderde waarschuwing naar voren.

*Conclusie:* Er is als adjuvante behandeling bij refractaire partiële epilepsie geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen lacosamide, levetiracetam, pregabaline en gabapentine.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Lacosamide en levetiracetam kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd.

*2.a.5. Standaarddosering*

Voor lacosamide is geen DDD vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddosering voor van 300 mg per dag. Het doseringsgebied in de 1B-tekst loopt van 200-400 mg per dag. De voorgestelde 300 mg valt binnen deze range.

Voor levetiracetam is een DDD van 1500 mg vastgesteld. Het doseringsgebied in de 1B-tekst loopt van 1000-3000 mg per dag. De DDD van 1500 mg valt binnen deze range.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Lacosamide kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met levetiracetam. Lacosamide en levetiracetam kunnen samen een cluster vormen in het GVS en op bijlage 1A worden geplaatst. Lacosamide kan worden opgenomen met een standaarddosering van 300 mg. Levetiracetam kan worden opgenomen met een standaarddosering van 1500 mg.

#### *2.a.7. Literatuur*

1. CFH-rapport 08/18. Herbeoordeling Anti-epileptica cluster ON03AXB0. 28 juli 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport lacosamide (Vimpat) als adjuvans bij partiële epilepsie

**Tabel 1** Geregistreeerde indicaties van de betrokken anti-epileptica gabapentine, levetiracetam, pregabaline en lacosamide in de meest recente 1B-teksten (peildatum 17 november 2008)

<i>stofnaam</i>	<i>merknaam</i>	<i>1B-tekst</i>	<i>indicaties</i>
gabapentine	Neurontin®	CBG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monotherapie van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.</li> <li>- Adjuvante behandeling van refractaire partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.</li> <li>- Perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, bij volwassenen.</li> </ul>
levetiracetam	Keppra®	EMEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monotherapie van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar.</li> <li>- Adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar.</li> <li>- Adjuvante therapie voor de behandeling van myoklone aanvallen bij juveniele myoklonische epilepsie bij volwassen en adolescenten vanaf 12 jaar.</li> <li>- Adjuvante therapie voor de behandeling van gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij idiopatische gegeneraliseerde epilepsie bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.</li> </ul>
pregabaline	Lyrica®	EMEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen.</li> <li>- Perifere neuropathische pijn</li> <li>- Centrale neuropathische pijn</li> <li>- Gegeneraliseerde angststoornis.</li> </ul>
lacosamide	Vimpat®	EMEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar.</li> </ul>

# Farmacotherapeutisch rapport lacosamide (Vimpat®) als adjuvans bij partiële epilepsie

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel lacosamide (Vimpat®) tablet en stroop. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met levetiracetam, pregabaline, gabapentine, zonisamide en topiramaat. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

**Werkzaamheid/effectiviteit.** Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarbij lacosamide werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. Lacosamide 400 mg/dag was als adjuvans bij therapieresistente partiële epilepsie in kortdurend onderzoek werkzaam ten opzichte van placebo; dosisverhoging naar 600 mg/dag gaf geen verdere toename in werkzaamheid. Slechts 2-5% uit deze refractaire groep wordt aanvalsvrij. Het effect van lacosamide 200 mg/dag was in individuele studies niet statistisch significant verschillend van placebo. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid op de lange termijn. Het effect van lacosamide is in indirecte vergelijking vooralsnog niet groter dan van levetiracetam, gabapentine, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

**Bijwerkingen.** Bijwerkingen treden dosisafhankelijk op. De bijwerkingenfrequentie van lacosamide tot max. 400 mg/dag lijkt vergelijkbaar met die van pregabaline, gabapentine en levetiracetam. Topiramaat en zonisamide lijken frequentere bijwerkingen te geven en aanleiding te geven tot ernstige bijwerkingen. Er zijn onvoldoende gegevens over de mate waarin lacosamide op de lange termijn wordt verdragen. Op de korte termijn is in indirecte vergelijking de verdraagbaarheid (afgaande op de uitval ten gevolge van bijwerkingen) slechter dan van levetiracetam en van zonisamide, maar dit is mogelijk op dosisverschillen terug te voeren. Over de relevantie van de ernstige bijwerkingen als verlenging van het PR interval, AV-blok en syncope is nog onduidelijkheid. Verder moet men er bij gebruik van een NCE zoals lacosamide met een nieuw werkingsmechanisme extra rekening mee houden dat nog andere onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen kunnen optreden.

**Ervaring.** De ervaring met lacosamide is beperkt en geringer dan met levetiracetam, gabapentine, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

**Toepasbaarheid en gebruiksgemak.** Lacosamide heeft geen specifieke voordelen in toepasbaarheid of gebruiksgemak vergeleken met name gabapentine, pregabaline en levetiracetam. Wel heeft het als nadeel de verlenging van het PR-interval en de voorzichtigheid die daardoor is geboden bij patiënten met geleidingsproblemen of een ernstige hartaandoeningen. Verder is de toepasbaarheid vooralsnog beperkter dan van levetiracetam, gabapentine, pregabaline en topiramaat omdat het niet is geregistreerd voor andere indicaties.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling als adjuvans bij partiële epilepsie heeft lacosamide een therapeutische waarde die vooralsnog gelijkwaardig is aan die van levetiracetam, gabapentine en pregabaline.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Vimpat
<b>Samenstelling</b>	Lacosamide. Tablet, omhuld 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg. Stroop 15 mg/ml.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar.
<b>Dosering</b>	Begindosering 50 mg tweemaal per dag, na 1 week verhogen tot therapeutische startdosering van 100 mg tweemaal per dag; indien nodig iedere week met tweemaal per dag 50 mg verhogen tot maximaal 200 mg tweemaal per dag.



	Bij <i>nierfunctiestoornis</i> : bij creatinineklaring < 30 ml/min: max 250 mg per dag; bij hemodialyse wordt een supplement van max 50% van de verdeelde dagelijkse dosis direct na afloop van de hemodialyse aanbevolen. Bij staken van de behandeling afbouwen met bv 200 mg per week. De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Anti-epilepticum. Analogon van het endogene aminozuur en NMDA (N-methyl-D-asparaginezuur)-receptor-modulator D-serine. Het werkingsmechanisme is niet volledig bekend; het vermindert de overactiviteit van natriumkanalen door de langzame inactivering van voltageafhankelijke natriumkanalen selectief te versterken. Verder bindt het aan collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), een fosfoproteïne dat betrokken is bij de neuronale differentiatie en de axonale groei.
<b>Bijzonderheden</b>	Door de FDA is lacosamide afgewezen voor de indicatie diabetische neuropatische pijn. Het klinische effect lijkt ten opzichte van placebo niet klinisch relevant. Voorafgaand aan de finale beoordeling heeft de fabrikant het dossier voor diabetische neuropatische pijn bij de EMEA teruggetrokken.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

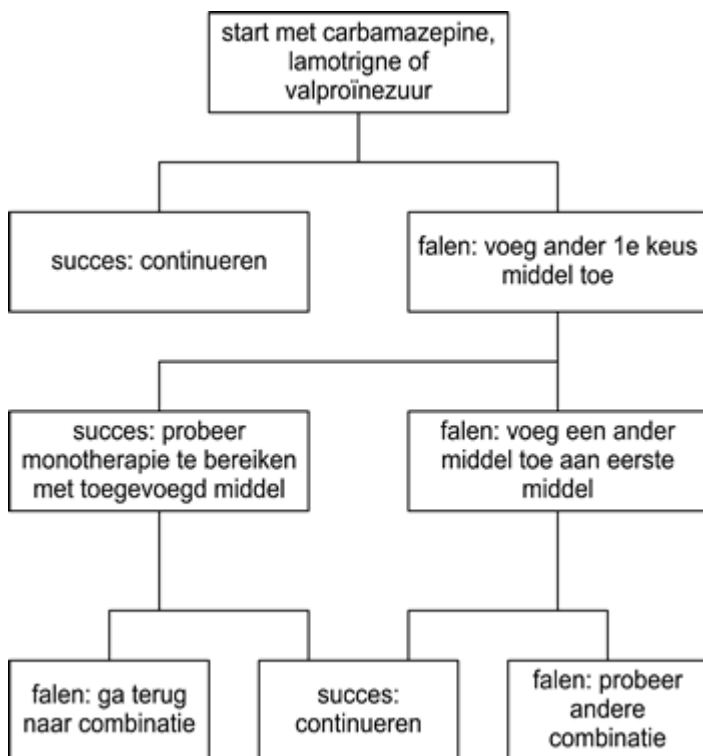
Het toepassingsgebied van lacosamide bij epilepsie is bij de registratie beperkt tot de adjuvante therapie bij de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij volwassenen. Dat wil zeggen dat hier sprake is van therapieresistentie voor monotherapie. Patiënten met therapieresistente partiële epilepsie worden zelden aanvalsvrij. Door toevoeging van een van de adjuvansmiddelen zoals levetiracetam, gabapentine, pregabaline, zonisamide en topiramaat wordt geprobeerd reductie in de aanvalsfrequentie te bewerkstelligen. Bij partiële epilepsie (een andere naam is *lokalisatiegebonden epilepsie*) 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.

**Behandeling** Voor de behandeling van lokalisatiegebonden epilepsie of partiële aanvallen zijn volgens de meest recente richtlijn van de Nederlandse vereniging voor neurologie<sup>1</sup> (NVvN) 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 geen voorkeur voor een van de beschikbare middelen als adjuvans bij partiële epilepsie.

Ook in het Farmacotherapeutisch Kompas 2009 (fig 1) hebben valproïnezuur, lamotrigine en carbamazepine de voorkeur; oxcarbazepine wordt gezien als een alternatief voor carbamazepine. Als tweede keus nadat twee of drie pogingen tot monotherapie hebben gefaald komen toegevoegd aan de standaardmedicatie in aanmerking: fenytoïne, gabapentine, levetiracetam, topiramaat; en alleen als adjuvans: benzodiazepine (clobazam); pregabaline, zonisamide.

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.

**Figuur 1. Beleid bij partiële aanvallen**



*Primair, kan ook als monotherapie: eerste keus: valproïnezuur, carbamazepine, (oxcarbazepine), lamotrigine; tweede keus: fenytoïne, gabapentine, levetiracetam, topiramaat; derde keus: fenobarbital. Secundair, als adjuvans: benzodiazepine (clobazam); pregabaline, zonisamide.*

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

In dit farmacotherapeutisch rapport wordt lacosamide vergeleken met de andere beschikbare 2<sup>e</sup> keus anti-epileptica, die specifiek zijn geregistreerd voor adjuvante therapie bij partiële epilepsie. Tweedekusmiddelen die tevens als monotherapie kunnen worden toegepast zijn ook meegenomen. Lacosamide wordt in dit rapport vergeleken met pregabaline, gabapentine, levetiracetam, zonisamide en topiramaat.

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

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line en Cochrane op 3 november 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'lacosamide OR harkoseride'. Dit leverde voor de geregistreerde indicatie geen extra relevante onderzoeken of publicaties op die al niet in het dossier waren opgenomen. Wel een publicatie bij diabetische perifere neuropathie, Rauck RL, Shaibani A, Biton V, et al. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. Clin J Pain. 2007;23:150-8.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van lacosamide 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)<sup>3 4</sup> geeft bij partiële epilepsie als primaire uitkomstmaat bij adjuvantia de voorkeur aan de verandering in aanvalsfrequentie en in vooraf gedefinieerde responders (bijvoorbeeld het percentage patiënten met een 50% reductie van het aantal aanvallen in een periode van 4 weken). Omdat met name het percentage aanvalsvrije patiënten een erg belangrijke uitkomst is, dient ook de verdeling te worden bepaald: aanvalsreductie < 50%, 50-75%, en > 75%.

In het onderzoek met lacosamide wordt de respons gedefinieerd als een reductie in aanvalsfrequentie met tenminste 50% ten opzichte van de uitgangswaarde. Als tweede primaire eindpunt 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).

Er zijn geen vergelijkende studies van lacosamide met een ander anti-epilepticum als adjuvans. De beoordeling leunt daarom voor een belangrijk deel op indirecte vergelijking.

##### **Lacosamide**

Volgens de EPAR<sup>5</sup> en de SPC<sup>6</sup> is de werkzaamheid van lacosamide (200 mg, 400 mg per dag) als adjuvante therapie aan 1 tot 3 anti-epileptica bij partiële epilepsie vastgesteld in 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een 12 weken durende onderhoudsperiode; zie tabel 1. In deze onderzoeken, waren 1308 patiënten met een voorgeschiedenis van gemiddeld 23 jaar partieel beginnende aanvallen opgenomen; het gemiddeld aantal aanvallen bedroeg 10-17 per maand; 84% van de patiënten was onvoldoende gecontroleerd met 2-3 anti-epileptica en 45% had eerder al 7 verschillende anti-epileptica geprobeerd. In totaal was de respons, gedefinieerd als een reductie van 50% in de aanvalsfrequentie 23%, 34%, 40% en 40% voor respectievelijk placebo, lacosamide 200 mg per dag, 400 mg per dag en lacosamide 600 mg per dag. Gecorrigeerd voor de respons op placebo bedraagt de respons op de dosis van 200 mg 11% (NNT 9) en is deze 17% (NNT 6) voor de doses van 400 en 600 mg/dag. In het gebied tussen 400 mg/dag tot 600 mg/dag ontbreekt een dosisresponsrelatie. 3,3% in de groep met 400 mg per dag was aanvalsvrij vergeleken met 0,9% in de placebo-arm. Uit een op verzoek van de EMEA gemaakte analyse bleek dat de werkzaamheid van lacosamide onafhankelijk was van het feit of de patiënt eerder 1-3, 4-6 of meer dan 7 andere anti-epileptica had gebruikt. Wel bleek de respons op placebo samen te hangen met het aantal eerder gebruikte anti-epileptica: indien in het verleden meer dan 7 andere anti-epileptica waren ingezet, was de respons op placebo lager (11%) dan bij patiënten die eerder 4-6 (27%) of 1-3 andere anti-epileptica hadden gebruikt (39%).

In de studie van **Ben-Menachem et al** werd lacosamide toegevoegd aan 1-2 andere anti-epileptica; 84 % gebruikte 2 anti-epileptica; 50% had eerder al 7 of meer anti-epileptica uitgeprobeerd; het gemiddeld aantal aanvallen bedroeg 11-13 per maand. Na randomisatie was er een titratieperiode van 6 weken en een onderhoudsperiode van 12 weken. Primaire uitkomstparameters waren de vermindering in aanvalsfrequentie per maand en het percentage responders, gedefinieerd als een vermindering van ten minste 50% in aanvalsfrequentie ten opzichte van de uitgangswaarde. Secundaire uitkomstparameters waren o.a het percentage zonder aanvallen en de score op de Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31) vragenlijst.

In de studie van **Halasz et al** werd lacosamide toegevoegd aan 1-3 andere anti-epileptica; 87 % gebruikte 2-3 anti-epileptica; een derde had eerder al 7 of meer anti-epileptica uitgeprobeerd; het gemiddeld aantal aanvallen bedroeg 10-12 per maand. Na randomisatie was er een titratieperiode van 4 weken en een onderhoudsperiode van 12 weken. De primaire uitkomstparameters waren gelijk aan die in de studie van Ben-Menachem. Secundaire uitkomstparameter was o.a het percentage zonder aanvallen.

Voor de derde nog niet gepubliceerde of als manuscript aangeleverde studie, **studie SP754** zijn de gegevens uit de EPAR overgenomen. De fabrikant heeft voor dit onderzoek een samenvatting van het studierapport<sup>7</sup> aangeleverd. Ook in deze studie werd lacosamide toegevoegd aan 1-3 andere anti-epileptica.

De werkzaamheid op de langetermijn is nog onvoldoende vastgesteld. 3 lange termijnstudies zijn gaande. De uitkomsten van een interim studierapport van een open label, ongecontroleerde studie (SP 615)<sup>8</sup> zijn in deze beoordeling niet meegenomen.

Tabel 1. Gerandomiseerde dubbelblind, gecontroleerde onderzoeken met lacosamide als adjuvans

Studie, duur	Geneesmiddel	N	Resultaat		
			Respons (%)	Mediane vermindering in aanvalsfrequentie/maand (%)	Aanvalsvrij (%)
Ben-Menachem et al <sup>9</sup> ; Studie SP 667, 12 weken	lacosamide 200 mg	107	33 ns	26 ns	1
	lacosamide 400 mg	107	41 p=0,004	39 p=0,002	5
	lacosamide 600 mg	105	38 p=0,014	40 p=0,008	1
	placebo	96	22	10	0
Halasz P, et al, <sup>10</sup> 16-70 jaar, Studie SP 755, 12 weken	lacosamide 200 mg	160	35 ns	35 p=0,02	3,6
	lacosamide 400 mg	158	41 p=0,01	36 p=0,03	2,4
	placebo	159	26	21	2,1
Studie SP 754 <sup>5</sup> , 12 weken	lacosamide 400 mg	204	38 p=0,0004	21	2,5
	lacosamide 600 mg	97	41 p=0,0005	40 p=0,008	8,1
	placebo	104	18	41 p=0,006	0

ns niet significant

### Vergelijkende behandeling

Tussen gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, zonisamide en topiramaat zijn de objectieve verschillen in effectiviteit toegepast als adjuvans nog niet vastgesteld; direct vergelijkende studies als adjuvans ontbreken. De additionele werkzaamheid van levetiracetam, gabapentine, pregabaline, topiramaat en zonisamide is evenals die van de andere adjuvantia, beperkt: ruim een derde zal gunstig reageren en 7-10% uit deze refractaire groep wordt aanvalsvrij. Uit de Cochrane reviews komt voor deze anti-epileptica de volgende werkzaamheid gebaseerd op 50% aanvalsreductie gecorrigeerd voor placebo naar voren: zie tabel 2. De gegevens voor lacosamide zijn afkomstig van de EPAR.

Tabel 2: Werkzaamheid gebaseerd op de respons, gedefinieerd als 50% aanvalsreductie

	Aantal geïncludeerde onderzoeken met patiëntenaantal	Voor placebo gecorrigeerde respons (%)	NNT	Odds Ratio (OR) /RR (95% CI)
lacosamide <sup>5</sup> 200 mg/dag 400 mg/dag 600 mg/dag	3 (12 weken) met 1308 patiënten	11 17 17	9 5,8 5,8	1,6-1,7 2,0-2,8 2,2-3,2
levetiracetam <sup>11</sup> 1000 mg/dag 3000 mg/dag	4 (16-24 weken) met 1023 patiënten	15 20-30	6,7 3,3-5	3,81(2,78 -5,22)
gabapentine <sup>12</sup> 1800 mg/dag	5 (2-14 weken) met 997 patiënten	17	6,7(3,0-10,5)	1,93(1,37-2,71)
pregabaline <sup>13,14</sup> 150 mg/dag 300 mg/dag 600 mg/dag	3 (12 weken) met 1052 patiënten	<20 25 35	>5 4 2,9	
pregabaline <sup>15</sup> 150 mg/dag 300 mg/dag 600 mg/dag	4 (11-19 weken) met 1397 patiënten			2,22 (1,36-3,63) 2,86 (1,65-4,94) 4,62 (3,34-6,39)
zonisamide <sup>16</sup> 100-500 mg/dag 300-500 mg/dag	4 (12 weken) met 997 patiënten		6	2,35 (1,74 -3,17) 2,44 (1,81-3,30)
topiramaat <sup>17</sup> 200-1000 mg/dag	10 (11-19 weken) met 1312 patiënten			2,85 (2,27 - 3,59)

### Discussie:

Het effect van lacosamide 200 mg/dag was in de kortdurende onderzoeken op de meeste eindpunten niet statistisch significant verschillend van placebo. In de gepoolde data werd wel een statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van lacosamide 200 mg/dag. In het gebied tussen 400 mg/dag tot 600 mg/dag ontbreekt een dosisresponsrelatie.

Vergeleken met de andere anti-epileptica lijkt het effect van lacosamide in een indirecte vergelijking niet groter dan van levetiracetam 1000 mg/dag en gabapentine 1800 mg/dag, en mogelijk iets kleiner dan van levetiracetam 3000 mg/dag en pregabaline 300-600mg/dag. Slechts 2-5% werd met lacosamide aanvalsvrij. Ook dit effect lijkt iets minder dan dat van de andere adjuvantia waarover een percentage aanvalsvrij van 7-10% wordt gemeld. Omdat het niet mogelijk

is om de kans op werkzaamheid van de verschillende anti-epileptica onderling kwantitatief te vergelijken, kunnen aan deze vergelijking geen harde conclusie worden verbonden. Het vergelijken van de NNT's, odds en relatieve risico's (RR) gebaseerd op meta-analyses is van beperkte waarde, omdat niet alle middelen optimaal zijn onderzocht in de add-on-onderzoeken en er verschillen zijn in studiepopulaties<sup>18</sup>. In een meta-analyse van Otoul uit 2005<sup>19</sup> worden wel significante verschillen in werkzaamheid tussen levetiracetam en gabapentine gevonden. Daar is echter geen rekening gehouden met doseringsverschillen en zijn de uitkomsten gerealiseerd met verschillende doseringen samengevoegd.

Ook volgens de huidige richtlijnen (NVvN) zijn er onvoldoende gegevens om op grond van de mate van aanvalsreductie een voorkeur uit te spreken binnen de verschillende adjuvantia ("nieuwe anti-epileptica"). In een recent CHF-herbeoordelingsrapport (**CFH-rapport 08/18**)<sup>20</sup> concludeerde de CFH dat in een indirecte vergelijking de werkzaamheid van levetiracetam, pregabaline en zonisamide als adjuvante behandeling van refractaire partiële epilepsie vergelijkbaar lijken met die van de andere anti-epileptica voor secundaire behandeling, zoals gabapentine.

#### Conclusie:

Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarbij lacosamide werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. Lacosamide 400 mg/dag was als adjuvans bij therapieresistente partiële epilepsie in kortdurend onderzoek werkzamer ten opzichte van placebo; dosisverhoging naar 600 mg/dag gaf geen verdere toename in werkzaamheid. Slechts 2-5% uit deze refractaire groep wordt aanvalsvrij. Het effect van lacosamide 200 mg/dag was in individuele studies niet statistisch significant verschillend van placebo. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid op de lange termijn. Het effect van lacosamide is in indirecte vergelijking vooralsnog niet groter dan van levetiracetam, gabapentine, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

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

In de studie van Ben-Menachem had 84% een bijwerking op lacosamide (79% bij gebruik van 200 mg/dag; 81% bij 400 mg/dag en 92% bij 600 mg/dag) en 70% in de placebogroep. 5% staakte het gebruik vanwege bijwerkingen in de placebogroep vergeleken met 20% op lacosamide: 11% bij gebruik van 200 mg/dag; 19% bij 400 mg/dag en 30% bij 600 mg/dag.

In de studie van Halasz staakte 5% het gebruik vanwege bijwerkingen in de placebogroep vergeleken met 9% op lacosamide: 6% bij gebruik van 200 mg/dag; 15% bij 400 mg/dag.

#### Vergelijking met andere anti-epileptica

Omdat er geen vergelijkende studies zijn van lacosamide met een ander anti-epilepticum als adjuvans zal de beoordeling daarom op indirecte vergelijking leunen. Bij de vergelijking ligt de nadruk op de ernstige en de frequent voorkomende bijwerkingen; hierbij wordt afgegaan op de in de 1B-teksten gemelde bijwerkingen.

Tabel 3: de in de 1B-teksten vermelde meest frequente bijwerkingen

	Zeer vaak (> 10%):	Vaak (1-10%):
lacosamide	duizeligheid, hoofdpijn, dubbelzien, misselijkheid.	depressie, evenwichtsstoornis, cognitieve stoornis, slaperigheid, tremor, nystagmus, wazig zien, vertigo, braken, obstipatie, flatulentie, jeuk, asthenie, vermoeidheid, vallen.
levetiracetam	asthenie, slaperigheid.	amnesie, ataxie, convulsie, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, hyperkinesie, tremor, evenwichtsstoornis, aandachtstoornis, geheugenstoornis, agitatie, emotionele labiliteit, vijandigheid, insomnia, nervositeit, diarree, misselijkheid, dyspepsie, braken, anorexie (hoger in combinatie met topiramaat), gewichtstoename, diplopie, wazig zien, myalgie, infecties, nasofaryngitis, hoest, huiduitslag, pruritus, trombocytopenie.
gabapentine	slaperigheid, duizeligheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts.	longontsteking, luchtweginfectie, (urine)infectie en middenoorontsteking met name bij kinderen; vermoeidheid, (perifeer) oedeem, verwarring, angst, depressie, gewichtstoename, anorexia, toename eetlust, amnesie, hoofdpijn, slapeloosheid, tremor, dysartrie, nystagmus, paresthesie, convulsies, hyperkinesie, diplopie, hoge bloeddruk, vasodilatatie, hoesten, maag-darmklachten, gingivitis, huiduitslag, jeuk, artralgie, asthenie, spier- en rugpijn, urine(weg)incontinentie, impotentie, leukopenie, purpura
pregabaline	slaperigheid, duizeligheid.	vermoeidheid, (perifeer) oedeem, dronken gevoel, euforie, verwarring, afgenomen libido, geïrriteerdheid, ataxie, concentratiestoornis, abnormale coördinatie, geheugenstoornis, tremor, dysartrie, paresthesie, wazig zien, diplopie, vertigo, misselijkheid, braken, droge mond, obstipatie, flatulentie, erectiele disfunctie, gewichtstoename.
zonisamide	slaperigheid, duizeligheid, geheugenverlies, anorexie, agitatie,	ecchymose, overgevoeligheid, angst, slapeloosheid, psychose, concentratiestoornis, nystagmus, paresthesie, spraakstoornis, tremor, buikpijn, obstipatie, diarree, misselijkheid, huiduitslag, nierstenen,

	prikkelbaarheid, verwardheid, depressie, ataxie, verlaagd bicarbonaat, diplopie.	vermoeidheid, griepachtige symptomen, pyrexie, gewichtsverlies.
topiramaat	duizeligheid, vermoeidheid, paresthesie, slaperigheid, nervositeit, geheugen problemen, verwardheid, psychomotorische vertraging, anorexie, ataxie, dubbelzien, moeilijk op woorden kunnen komen.	hoofdpijn, misselijkheid, impotentie, verminderd libido, botpijn, allergische reactie, gewichtsverlies, anemie, epistaxis, purpura, apathie, asthenie, depressie, euforie, cognitieve problemen, agitatie, angst, afasie, tremor, coördinatiestoornissen, nystagmus, smaakveranderingen, constipatie, urine-incontinentie, menstruatiestoornissen.

### Ernstige bijwerkingen

Bij lacosamide is dosisafhankelijke verlenging van het PR interval gemeld; en ook eerstegraads AV-blok en syncope. In de EPAR komt naar voren dat het risico hierop met name een rol speelt bij de populatie met diabetische neuropatische pijn en veel minder bij partiële therapieresistente epilepsie waar de onderzochte populatie relatief jong was en minder cardiovasculaire ziekte had. Daarnaast was er vergeleken met de placebo-arm een toegenomen risico op suicide. Het absolute risico op suicide in de studies met lacosamide was echter kleiner dan kan worden verwacht in een populatie met epilepsie. Verder wordt een toegenomen risico op suicide ook gezien bij andere anti-epileptica en door de EMEA beschouwd als een klasse-effect. Over de relevantie van de dosisafhankelijke verlenging van het PR interval, met als risico's AV-blok en syncope vindt de EMEA het nodig dat er nadere opheldering komt. In het kader van een 'risico management plan' moet de fabrikant deze bijwerkingen evenals depressie, de neiging tot misbruik en suicide nader in kaart brengen in een 'post approval' veiligheidsstudie SP942. De neiging tot misbruik is in de studie opgenomen vanwege het nieuwe werkingsmechanisme van lacosamide.

Zonisamide kan aanleiding geven tot (ernstige) huidreacties, nierstenen en aplastische anemie; en omdat het een sulfonamidegroep bevat moet men rekening houden met ernstige overgevoelheidsreacties.

Topiramaat kan leiden tot psychomotore traagheid en paresthesieën, metabole acidose en nierstenen. Pregabaline, gabapentine en levetiracetam lijken in het algemeen minder aanleiding te geven tot ernstige bijwerkingen: wel zijn er ook van pregabaline en gabapentine meldingen van ernstige huidreacties, zoals steven-johnsonsyndroom; en bij levetiracetam is psychose gemeld.

Voor de mate waarin de andere anti-epileptica worden verdragen, wordt gekeken naar de mate waarin het gebruik voortijdig wordt gestaakt (ten gevolge van bijwerkingen) gecorrigeerd voor placebo. Hiervoor is afgegaan op de EPAR's en de in de Cochrane overzichten vermelde cijfers.

**Tabel 4:** Risico op voortijdig staken van de behandeling (door bijwerkingen), optreden van bijwerkingen vergeleken met placebo, volgens de resp. Cochrane reviews

	Staken van de behandeling <b>Odds Ratio (OR) /RR (95% CI)*</b>	Staken ten gevolge van bijwerkingen gecorrigeerd voor placebo (%) **	Bijwerkingen significant geassocieerd met de werkzame stof*
lacosamide	<b>1,8 (1,3-2,6) RR 1,6 (1,2-2,2)<sup>1</sup></b>	12,4	<b>duizeligheid, misselijkheid, dubbel-, wazig zien, braken, abnormale coördinatie</b>
levetiracetam	1,25 (0,87 – 1,80)	3,4	Duizeligheid, optreden infecties
gabapentine	1,05 (0,68 – 1,61)	-	Duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid
pregabaline	1,43 ( 1,11 – 1,85)	-	Ataxie, duizeligheid, slaperigheid, gewichtstoename
zonisamide <b>100-500 mg/dag 300-500 mg/dag</b>	1,47 (1,07 – 2,02) 1,64 (1,20 – 2,26)	7,7	Ataxie, duizeligheid, slaperigheid, agitatie, verlies van eetlust
topiramaat	2,26 (1,55 – 3,31)	-	Ataxie, duizeligheid, slaperigheid, gewichtstoename

\* bron: Cochrane reviews

\*\* bron: EPAR's

-de juiste gegevens zijn niet gevonden

<sup>1</sup> bron fabrikant

### Discussie:

Bijwerkingen treden bij lacosamide dosisafhankelijk op, met name duizeligheid en misselijkheid. Op grond van de in de 1B-teksten gemelde bijwerkingen lijkt de bijwerkingenfrequentie van

lacosamide tot max. 400 mg/dag in grote lijnen vergelijkbaar met die van pregabaline, gabapentine en levetiracetam. Topiramaat en zonisamide lijken in tabel 3 aanleiding te geven tot frequentere bijwerkingen.

In het bijwerkingenprofiel van lacosamide, gabapentine, levetiracetam en pregabaline zijn er onderlinge verschillen. Bij lacosamide staan misselijkheid en hoofdpijn meer op de voorgrond, bij gabapentine en pregabaline slaperigheid. Levetiracetam kan somberheid of agressie geven; gabapentine en pregabaline seksuele stoornissen en gewichtstoename. Bij topiramaat en zonisamide staan ernstige bijwerkingen meer op de voorgrond. Over de relevantie van de ernstige bijwerkingen bij lacosamide bestaat nog onduidelijkheid. Uit tabel 4 blijkt dat er uit de beschikbare bronnen onvoldoende gegevens zijn om een indirecte vergelijking te maken van de mate waarin de verschillende anti-epileptica worden verdragen. De getoonde Odds en RR's voor staken van de behandeling laten geen statistisch significante verschillen in uitvalpercentage zien tussen lacosamide, zonisamide en levetiracetam.

Uit de beperkte gegevens die beschikbaar zijn, lijkt lacosamide slechter te worden verdragen dan levetiracetam en ook slechter dan zonisamide. Een kanttekening is dat de verschillen mogelijk aan doseringsverschillen toegeschreven kunnen worden. In de levetiracetam studies kreeg maar 5,6% een dosis boven de dosISRANGE van 1000-3000 mg, terwijl in de lacosamidestudies 21,5% een dosis boven de dosISRANGE van 200-400 mg heeft gekregen. Vanwege dit gegeven, de verschillen in studiepopulatie en ook het feit dat lacosamide alleen als adjuvans is onderzocht, kan aan deze indirecte vergelijking geen harde conclusie worden verbonden.

#### Conclusie:

Bijwerkingen treden dosisafhankelijk op. De bijwerkingenfrequentie van lacosamide tot max. 400 mg/dag lijkt vergelijkbaar met die van pregabaline, gabapentine en levetiracetam. Topiramaat en zonisamide lijken frequentere bijwerkingen te geven en aanleiding te geven tot ernstige bijwerkingen. Er zijn onvoldoende gegevens over de mate waarin lacosamide op de lange termijn wordt verdragen. Op de korte termijn is in indirecte vergelijking de verdraagbaarheid (afgaande op de uitval ten gevolge van bijwerkingen) slechter dan van levetiracetam en van zonisamide, maar dit is mogelijk op dosisverschillen terug te voeren. Over de relevantie van de ernstige bijwerkingen als verlenging van het PR interval, AV-blok en syncope is nog onduidelijkheid. Verder moet men er bij gebruik van een NCE zoals lacosamide met een nieuw werkingsmechanisme extra rekening mee houden dat nog andere onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen kunnen optreden.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

In de studie van Ben-Menachem was de kwaliteit van leven gemeten op de Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31) vragenlijst het meest verbeterd in de arm met 400 mg lacosamide/dag, nl een verbetering van 2,7 punten ten opzichte van een verslechtering van -1,3 punten in de placebogroep.

Van levetiracetam (Cochrane) zijn er positieve effecten gemeten op de kwaliteit van leven en de cognitie.

#### Conclusie:

Er zijn aanwijzingen voor een positief effect op de kwaliteit van leven.

#### **4.d. Ervaring**

Lacosamide is behalve in de VS en Europa nog niet op de markt of geregistreerd. In Europa is 26 juni 2008 een positieve opinie afgegeven en in september is het door de EC goedgekeurd. Daarna is het in de VS ook geregistreerd. De ervaring is dus beperkt.

Levetiracetam is vanaf 2001 op de markt, gabapentine vanaf 1999, pregabaline vanaf 2004, zonisamide internationaal vanaf 1989 en topiramaat vanaf 1995. De ervaring met deze anti-epileptica is voldoende tot ruim.

#### Conclusie:

De ervaring met lacosamide is beperkt en geringer dan van levetiracetam, gabapentine, pregabaline, topiramaat en zonisamide.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

-*Indicaties:* Lacosamide heeft het nadeel dat het in tegenstelling tot gabapentine, levetiracetam en topiramaat niet is geregistreerd als monotherapie. Evenmin is het bij epilepsie breder geregistreerd bij gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen zoals levetiracetam of topiramaat.

Verder is het niet geregistreerd voor perifere neuropatische pijn zoals gabapentine en pregabaline of voor migraineprofylaxe zoals topiramaat.

-*Ouderen* In de fase II en III studies met lacosamide waren ouderen boven de 70 jaar uitgesloten.

-*Kinderen en adolescenten*: Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar wordt afgeraden vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid. Andere anti-epileptica zijn wel toepasbaar bij kinderen zoals levetiracetam bij kinderen vanaf 4 jaar en gabapentine bij kinderen vanaf 6 jaar.

-*Zwangerschap*: Net als van gabapentine, pregabaline en levetiracetam bestaan er over het gebruik van lacosamide tijdens zwangerschap bij de mens onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen

*Contra-indicaties*: Lacosamide heeft tweede-of derdegraads atrioventriculaire (AV) blok als contra-indicatie. Gabapentine, pregabaline, topiramaat en levetiracetam hebben deze contra-indicatie niet.

-*Interacties*: Net als van gabapentine, pregabaline en levetiracetam zijn geen klinisch relevante interacties aangetoond. Wel is voorzichtigheid is geboden bij combinatie met andere middelen die het PR-interval verlengen, zoals klasse I antiaritmica, carbamazepine, lamotrigine en pregabaline.

-*Comorbiditeit*: Bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie wordt de maximale dosering aangepast afhankelijk van de creatinineklaring. Ook bij andere anti-epileptica (levetiracetam, pregabaline, gabapentine) is bij een verminderde nierfunctie dosisaanpassing aangewezen.

#### Conclusie:

Lacosamide heeft geen specifieke voordelen in toepasbaarheid vergeleken met name gabapentine, pregabaline en levetiracetam. Wel heeft het als nadeel de verlenging van het PR-interval en de voorzichtigheid die daardoor is geboden bij patiënten met geleidingsproblemen of een ernstige hartaandoeningen. Verder is de toepasbaarheid beperkter dan van levetiracetam, gabapentine, pregabaline en topiramaat omdat het vooralsnog niet is geregistreerd voor andere indicaties.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Lacosamide wordt net als levetiracetam, topiramaat en zonisamide 2 maal daags gedoseerd. Net als levetiracetam wordt naast de tablet een drank/stroop op de markt gebracht. De instelling op een vaste dosering gebeurde in de meeste studies na een titratieperiode van 4-6 weken; volgens het doseringsadvies in de 1B-tekst kan na 1 week worden gestart met een therapeutische dosering van 200 mg/dag; het duurt in totaal 4 weken voordat de dosering van 400mg/dag is bereikt. Gabapentine, pregabaline moeten vaak ook 2-3 maal daags gedoseerd. De opbouw van een dosis van 1800 mg gabapentine kost minimaal 1 week, een dosis van 2400 mg minimaal 2 weken en een dosis van 3600 mg minimaal 3 weken. Pregabaline kan men na 1 week verhogen tot 300 mg per dag en na een extra week tot 600 mg per dag. Voor zonisamide is een titratieperiode van 3-5 weken nodig, voor levetiracetam 0-4 weken en voor topiramaat tenminste 4-8 weken.

#### Conclusie:

Er zijn geen voordelen boven de andere anti-epileptica.

## **5. Overige overwegingen**

### **5.a. Kosten**

Tabel 5: Vergelijking kosten adjuvante therapie bij partiële epilepsie

Geneesmiddel (stofnaam)	Dosering per dag	(€) per patiënt per maand*
lacosamide	300 mg	142,80
levetiracetam	2000 (of 1500 mg)	143,00
gabapentine	1800 mg	61,80
pregabaline	300 mg	51,92
topiramaat	300 mg	126,28

\* volgens Farmacotherapeutisch Kompas november 2008

#### Conclusie

Het is ongeveer even duur als levetiracetam, iets duurder dan topiramaat, maar veel duurder dan gabapentine en pregabaline.



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

In de literatuur komt lacosamide soms naar voren als een veelbelovend, toekomstig middel voor neuropatische pijn<sup>21</sup>. De fabrikant heeft mondeling bevestigd dat zowel in Europa als in de VS registratie voor diabetische neuropatische pijn was aangevraagd, gebaseerd op 3 niet gepubliceerde fase III studie en één gepubliceerde fase II studie. In Europa heeft de fabrikant de aanvraag voor de indicatie neuropatische pijn teruggetrokken, omdat de CHMP van mening was dat een relevant effect bij diabetische neuropatische pijn niet overtuigend is aangetoond<sup>22</sup>. In de VS heeft deze indicatie vertraging opgelopen, door een zogenaamde 'non approvable letter'.

Uit een review van het National Prescribing centre (NPC) voor de NHS<sup>23</sup> komt naar voren dat in 3 kortdurende placebo-gecontroleerde studies lacosamide een vermindering van 1,9-3,1 punten op de 11-punts-Likert pijn schaal bewerkstelligde; niet alle verschillen ten opzichte van placebo waren statistisch significant. De vermindering ten opzichte van placebo bedroeg slechts 0,3-0,9 punten, terwijl een verschil van 2 punten als klinisch relevant wordt beschouwd. Verder was in een 18 weken durende studie het voortijdig staken van het gebruik hoog: 66% (waarvan 42% vanwege bijwerkingen) en 43% voor resp. 600 en 400 mg lacosamide per dag, vergeleken met 32% in de placebogroep.

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

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

De fabrikant stelt voor lacosamide op bijlage 1A van het GVS op te nemen in een nieuw te vormen cluster met levetiracetam. De fabrikant claimt een vergelijkbare werkzaamheid, bijwerkingenprofiel, toepasbaarheid en gebruiksgemak als dat van levetiracetam

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

In werkzaamheid, frequentie van bijwerkingen, gebruiksgemak en toepasbaarheid zijn in indirecte vergelijking beide middelen in grote lijnen vergelijkbaar. Wel bestaat er onduidelijkheid over de relevantie van de ernstige bijwerkingen als verlenging van het PR interval, AV-blok en syncope. Ook is er een verschil in bijwerkingenprofiel en is de toepasbaarheid van lacosamide beperkter. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek kan vooralsnog geen definitieve conclusie over de relatieve veiligheid worden getrokken en blijft voorzichtigheid geboden.

## **7. CFH-advies**

Lacosamide kan worden toegepast als adjuvans bij de behandeling van partiële epilepsie, met of zonder secundaire generalisatie. De verschillen met de andere tweedelijns adjuvantia (levetiracetam, gabapentine, pregabaline, topiramaat en zonisamide) in werkzaamheid en bijwerkingenfrequentie zijn nog niet vastgesteld. Wel verschilt het bijwerkingenprofiel. Topiramaat en zonisamide hebben het nadeel van een hoger risico op ernstige bijwerkingen; voor lacosamide is dit nog onduidelijk. Lacosamide heeft het nadeel van een beperkte ervaring en een nieuw werkingsmechanisme waardoor men er rekening mee houden dat nog onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen kunnen optreden.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 15 december 2008.*

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

## **8. Literatuur**

<sup>1</sup> Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie, Herziene, tweede versie: januari 2006. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Werkgroep Richtlijnen Epilepsie.

<sup>2</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ, 2008, 4<sup>e</sup> elektronische update dd oktober.

<sup>3</sup> EMEA. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders (CPMP adopted November 2000). EMEA. London, 16 november 2000. CPMP/EWP/566/98 rev 1.

<sup>4</sup> EMEA> Recommendation of revision on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders. CHMP/EWP/453780/07, Release for consultation Oct 2007

- <sup>5</sup> EMEA. European Public Assessment Report (EPAR) Vimpat - Published 17/09/08.
- <sup>6</sup> SPC Vimpat. 29/08/2008 Vimpat-H-C-863-00-00.
- <sup>7</sup> Schwarz Biosciences Inc. Clinical trial report SP 615. 23 febr 2007.
- <sup>8</sup> Schwarz Biosciences Inc. Interim Clinical trial report SP 754. 13 mei 2007.
- <sup>9</sup> Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007; 48: 1308-17.
- <sup>10</sup> Halasz P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al, on behalf of the SP 755 Studiegroep. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Manuscript, geaccepteerd voor publicatie in *Epilepsia* op 20 sept 08.
- <sup>11</sup> Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. 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.CD001901.
- <sup>12</sup> Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. 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> Farmacotherapeutisch rapport pregabaline (Lyrica®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2004.
- <sup>14</sup> EMEA European Public Assessment Report (EPAR) Lyrica.
- <sup>15</sup> Lozsadi D, 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>16</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>17</sup> Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. 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>18</sup> Deckers CLP, Meinardi H. Anti-epileptica: therapiekeuze sinds de komst van nieuwe middelen. *Gebu* 2003; 37: 47-56.
- <sup>19</sup> Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, et al. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:72-8.
- <sup>20</sup> CFH-rapport 08/18. Herbeoordeling Anti-epileptica cluster ON03AXB0. 28 juli 2008.
- <sup>21</sup> Rauck RL, Shaibani A, Biton V, et al. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain*. 2007;23:150-8
- <sup>22</sup> EMEA Press Release lacosamide, 26 september 2008. Doc. Ref EMEA/508780/2008.
- <sup>23</sup> Lacosamide for neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. Published 31/12/2007. National Prescribing centre (NPC) voor de NHS. [www.nelmm.nhs.uk](http://www.nelmm.nhs.uk)