

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

Uw brief van
19 mei 2011

Uw kenmerk
CIBG-BV-Farma-3065736

Datum
25 juli 2011

Ons kenmerk
ZA/2011076175

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 11/35: retigabine (Trobalt®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot retigabine (Trobalt®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 11/35 dat als bijlage is toegevoegd.

Retigabine is geregistreerd als anti-epilepticum voor de adjuvante behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met epilepsie. Het geneesmiddel is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten die 50, 100, 200, 300 of 400 mg actieve stof bevatten.

De CFH is van mening dat retigabine als adjuvans bij partiële epilepsie een gelijke therapeutische waarde heeft als gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat.

Bij indirecte vergelijking lijkt het bijwerkingenprofiel van retigabine de meeste overeenkomst te hebben met de centrale bijwerkingen van topiramaat.

Retigabine kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met topiramaat. Retigabine kan worden opgenomen op bijlage 1A met een standaarddosis van 900 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 11/35
retigabine (Trobalt®)**

Vastgesteld in de CFH vergadering van 27 juni 2011

Uitgave

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

Volgnummer

2011052856

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. retigabine (Trobal [®])
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
3	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
5	2.a.5. Standaarddos
5	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
5	2.a.7. Literatuur
6	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. FT rapport retigabine

1. Inleiding

In de brief van 19 mei 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over retigabine (Trobalt®).

**Samenstelling
Geregistreerde
indicatie**

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. retigabine (Trobalt®)

Tablet 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg
Adjuvante behandeling van partiële aanvallen met of zonder
secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder
met epilepsie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1A in cluster met levetiracetam en
lacosamide.

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, lacosamide, levetiracetam,
oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat. Lamotrigine is niet
meegenomen in de vergelijking omdat het tot de eerste keus
middelen als monotherapie wordt gerekend en minder tot de
adjuvantia.

Vigabatrine en zonisamide zijn niet meegenomen in de
vergelijking voor onderlinge vervangbaarheid: Vanwege het
optreden van ernstige bijwerkingen zijn bij eerdere
beoordelingen vigabatrine (ernstige, irreversibele
gezichtsveldefecten) en zonisamide (ernstige huidreacties)
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 waarschuwing) geplaatst. Zonisamide is in een
herbeoordeling in 2008 (**CFH-rapport 08/18**) om die reden uit
het cluster 0N03***OV met levetiracetam gehaald.

Oxcarbazepine is meegenomen in de vergelijking, omdat het -
ondanks registratie voor alleen partiële epilepsie-, in de
praktijk tot de adjuvantia wordt gerekend en in 'add on'
onderzoek werkzaamheid is aangetoond, ook als het wordt
toegevoegd aan behandeling met o.a. carbamazepine.

Topiramaat is ook meegenomen in de vergelijking voor
onderlinge vervangbaarheid, omdat het een stof is waar de
centrale bijwerkingen op de voorgrond staan. Verder zijn bij
topiramaat, lacosamide en oxcarbazepine de ernstige
bijwerkingen niet van het kaliber van vigabatrine en
zonisamide, en is er in de SPC's geen waarschuwing in een vet
gedrukte omkadering geplaatst. 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. In latere beoordelingen na 2000 -zoals in de eerste beoordeling van zonisamide (CFH-rapport 07/03) en die van lacosamide (CFH-rapport 08/22)- was een verschil in bijwerkingenprofiel of aanwezigheid van ernstige bijwerkingen waarvan de relevantie niet duidelijk is, niet meer een doorslaggevend argument om anti-epileptica niet op 1A te clusteren. Naar het oordeel van de CFH dient een vergelijking te worden gemaakt met gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat. Veel anti-epileptica staan op 1A in een eigen cluster met alleen de generieke vormen (bv oxcarbazepine, lamotrigine, topiramaat). Er zijn 2 clusters op 1A met verschillende stoffen: één met levetiracetam en lacosamide, en één met gabapentine en pregabaline.

**Gelijksoortig
indicatiegebied**

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Retigabine en lacosamide zijn alleen als adjuvans bij partiële epilepsie geregistreerd. Gabapentine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline 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-epileptica¹) 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 migraineprofylaxe. Gabapentine en pregabaline zijn behalve voor epilepsie ook geregistreerd voor neuropatische pijn. In eerdere beoordeling is geoordeeld dat voor gabapentine en pregabaline neuropatische pijn de hoofdindicatie is. Epilepsie is de hoofdindicatie van lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat. Conclusie: Retigabine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat hebben een gelijksoortig indicatiegebied gericht op partiële epilepsie. Gabapentine en pregabaline hebben een gelijksoortig indicatiegebied gericht op neuropatische pijn.

**Gelijke
toedieningsweg**

Retigabine wordt oraal ingenomen net als gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat.

Conclusie: Retigabine en gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat hebben een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde**

Retigabine is net als lacosamide alleen geregistreerd voor volwassenen. Gabapentine, levetiracetam, oxcarbazepine en

leeftijdscategorie

topiramaat zijn daarnaast ook geregistreerd voor kinderen. Omdat het hier overlappende leeftijdscategorieën betreft, staat dit de vorming van een cluster voor volwassenen niet in de weg. *Conclusie:* Retigabine en gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat 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 retigabine dat is toegevoegd als bijlage.

Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarbij retigabine werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. In indirecte vergelijking zijn er tussen retigabine, gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid als adjuvans naar voren gekomen. Ook komt in indirecte vergelijking geen relevant verschil in bijwerkingenfrequentie of verdraagbaarheid tussen deze anti-epileptica naar voren. Het bijwerkingenprofiel van retigabine verschilt van dat van de andere anti-epileptica en wordt gekenmerkt door veel centrale bijwerkingen met specifiek verwardheid, abnormaal denken, spraakstoornis, hallucinaties en psychosen en verder bemoeilijkte urinelozing. Er is onduidelijkheid over de relevantie van de ernstige bijwerkingen van retigabine als psychose, hallucinaties en ernstige urineretentie. Retigabine is volgens de EMA, vergeleken met de andere anti-epileptica, één van de minder veilige en minder goed verdragen anti-epileptica, met name vanwege de vele centrale bijwerkingen. Veel van de centrale bijwerkingen van retigabine zijn ook bij de andere anti-epileptica gemeld. Anti-epileptica waar specifieke centrale bijwerkingen op de voorgrond staan, zijn topiramaat en mogelijk ook levetiracetam. In de indirecte vergelijking lijkt het bijwerkingenprofiel van retigabine het meest overeen te komen met de bijwerkingen van topiramaat, waar ataxie, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, slaperigheid en abnormaal denken de significante bijwerkingen zijn. De ervaring is beperkt. De keuze voor een specifiek adjuvans bij de behandeling van refractaire partiële epilepsie is afhankelijk van de individuele situatie.

Conclusie: Er is als adjuvante behandeling bij refractaire partiële epilepsie geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen retigabine en topiramaat. In de indirecte vergelijking lijkt het bijwerkingenprofiel van retigabine de meeste overeenkomst te hebben met de centrale bijwerkingen van topiramaat.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Conclusie: Retigabine en topiramaat kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd.

2.a.5. Standaarddos

Voor retigabine is geen DDD vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddos voor van 900 mg/dag. Dit valt binnen het doseringsgebied in de 1B-tekst van 600-1200 mg. Verder bleken in het open label vervolgonderzoek van de studie van Porter, 2007 de meeste patiënten op deze dosering uit te komen.

Conclusie: De standaarddos kan worden vastgesteld op 900 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Retigabine kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met topiramaat. Retigabine kan worden opgenomen op bijlage 1A met een standaarddos van 900 mg.

2.a.7. Literatuur

1. CFH herbeoordeling rapport 08/18. Anti-epileptica. College voor zorgverzekeringen, Diemen 2008.
2. Farmacotherapeutisch rapport retigabine (Trobalt) bij partiële epilepsie.(=bijlage)
3. CFH-rapport 99/03. Topiramaat.
4. CFH-rapport 07/03. Zonisamide
5. CFH-rapport 08/22. Lacosamide

3. Conclusie

Retigabine kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met topiramaat. Retigabine kan daarom in een cluster met topiramaat worden geplaatst op bijlage 1A. De standaarddosering van retigabine is 900 mg. De standaarddosering van topiramaat kan gelijk worden gesteld aan de DDD, namelijk 300 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport retigabine (Trobalt®) bij de indicatie 'partiële epilepsie'

Retigabine, tablet 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg.

Geregistreerde indicatie. “adjuvante behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen van 18 jaar en ouder met epilepsie”

Dosering. Startdosering: 100 mg 3x/dag. Vervolgens op geleide van respons en verdraagbaarheid individueel titreren door dagdosering met max. 150 mg per week te verhogen tot effectieve onderhoudsdosering van 600-1200 mg/dag.

Werkingsmechanisme. Retigabine is de eerste M-stroom kaliumkanaalopener. Het werkt primair via het openen van de neuronale kaliumkanalen (KCNQ2 [Kv7.2] en KCNQ3 [Kv7.3]). Dit stabiliseert het rustmembraanpotentiaal waardoor epileptiforme actiepotentiaalactiviteit wordt voorkomen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarbij retigabine werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. Retigabine was in een dosering van 600 mg, 900 mg en 1200 mg /dag als adjuvans aan 1-3 andere anti-epileptica in kortdurend onderzoek bij partiële epilepsie statistisch significant werkzamer dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie. Het bewijs voor 600 en 900 mg is wel minder consistent, omdat niet in alle studies het verschil ten opzichte van placebo statistisch significant was. Retigabine als adjuvans is in indirecte vergelijking niet werkzamer dan andere anti-epileptica die worden toegepast als adjuvans (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat, zonisamide).

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van retigabine verschilt van dat van andere anti-epileptica en wordt gekenmerkt door veel centrale bijwerkingen met specifiek verwardheid, abnormaal denken, spraakstoornis, hallucinaties en psychosen en verder bemoeilijkte urinelozing. De meeste bijwerkingen treden dosisafhankelijk op. Over de relevantie van de ernstige bijwerkingen psychose, hallucinaties, ernstige urineretentie is nog onduidelijkheid. Retigabine heeft een nieuw werkingsmechanisme dat kan leiden tot cardiale toxiciteit en andere nog onbekende bijwerkingen. Er zijn te weinig gegevens om te bepalen of retigabine 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, topiramaat. Retigabine wordt wat betreft bijwerkingen tot een van de minder veilige en minder goed verdragen anti-epileptica gerekend, met relatief veel centrale bijwerkingen. Het bijwerkingenprofiel lijkt met betrekking tot de centrale bijwerkingen nog het meest op dat van topiramaat.

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

Toepasbaarheid. Andere anti-epileptica (gabapentine, levetiracetam, topiramaat en oxcarbazepine) zijn breder toepasbaar dan retigabine, nl ook als monotherapie bij partiële epilepsie en bij kinderen vanaf 6 jaar.

Gebruiksgemak. Retigabine heeft geen voordelen in gebruiksgemak vergeleken met de andere anti-epileptica (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat, zonisamide).

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

1. Aandoening'

Symptomen.

Epilepsie is een aandoening van de hersenen, gekenmerkt door spontane, onvoorspelbare epileptische aanvallen. 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, kippenvet, hartkloppingen,
- psychomotorische: tijdelijk gestoord geheugen/aangetaste spraakfunctie,
- psychische: angst, woede, vreugde, hallucinaties.

Onderscheid wordt gemaakt tussen partiële en gegeneraliseerde 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 gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval.

Ontstaanswijze. In meer dan de helft van de gevallen is er geen oorzaak voor de epilepsie (idiopathische epilepsie). 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. Mutaties in de KCNQ-kanalen vormen de basis voor diverse menselijke erfelijke afwijkingen, waaronder epilepsie (KCNQ2 en -3).

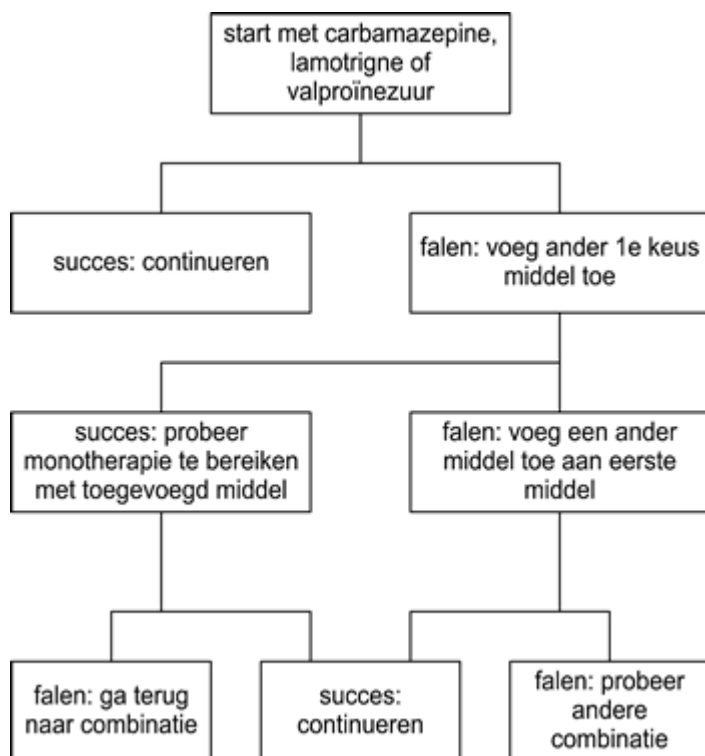
Prevalentie/incidentie. Het aantal nieuwe gevallen van epilepsie per jaar in Nederland wordt geschat op 30 per 100.000 mensen van veertien jaar of ouder. Op een willekeurig moment in het jaar worden meer dan 80.000 mensen behandeld voor epilepsie². Het RIVM schat dat op grond van demografische ontwikkelingen 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. Ongeveer 60% van de patiënten met een nieuw gediagnosticeerde partiële epilepsie wordt aanvalvrij met monotherapie. Verder bereikt 10-20% dit door combinatie met meerder anti-epileptica. Ongeveer 30% van de patiënten met partiële epilepsie is dus refractair voor behandeling (EMA richtlijn epilepsie, 2010).

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. 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 epilepsie³: 0,113 (0,05-1,4).

Behandeling. Van alle typen epileptische aanvallen zijn de partiële aanvallen het moeilijkst te behandelen. Patiënten met therapieresistente partiële epilepsie worden zelden aanvalsvrij. Retigabine is geregistreerd als adjuvante therapie bij partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij volwassenen. 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 2011** (fig 1) 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 in aanmerking: oxcarbazepine, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam, topiramaat; en alleen als adjuvans: benzodiazepine (clobazam), lacosamide, 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 uit Farmacotherapeutisch Kompas 2011: Beleid bij partiële aanvallen⁴



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

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, 2011** zijn natriumvalproaat en/of carbamazepine bij partiële epilepsie de eerste keusmiddelen als monotherapie (aanbeveling 82 en 83). Als deze niet werkzaam zijn en/of niet worden verdragen, komen als adjuvantia in eerste instantie carbamazepine, clobazam, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, natriumvalproaat of topiramaat in aanmerking (=aanbeveling 84). Als deze adjuvantia niet werkzaam zijn of niet worden verdragen wordt verwezen naar of overlegd met een tertiaire epilepsie specialist. Als anti-epileptica kunnen dan worden overwogen: eslicarbazepine, lacosamide, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline, vigabatrine en zonisamide. (aanbeveling 85).

Tabel 1: Overzicht Keuzes bij partiële epilepsie

	<i>FK 2011</i>	<i>Richtlijn epilepsie, 2006</i>	<i>NICE richtlijn 2011</i>
Eerste keus als monotherapie	valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine;	carbamazepine, oxcarbazepine, natriumvalproaat en lamotrigine	natriumvalproaat en/of carbamazepine
2 ^e keus (1 ^e keus als adjuvans; 2e keus als monotherapie bij FK)	oxcarbazepine, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam, topiramaat;	clobazam, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam en topiramaat	carbamazepine, clobazam, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, natriumvalproaat of topiramaat
2 ^e keus als pure adjuvans	benzodiazepine (clobazam); lacosamide, pregabaline, zonisamide		
2 ^e keus als adjuvans op grond van minder ervaring			eslicarbazepine, lacosamide, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline, vigabatrine en

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Vergeleken wordt met de andere beschikbare 2^e 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 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 uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 10 juni. De volgende zoektermen werden gebruikt: retigabine OR ezogabine

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

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^e 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</i>	<i>follow-upduur (weken)</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
Porter, 2007 ⁵ Studie 205 Fase IIB	RCT (A)	399	partiële epilepsie refractair aan 1-3 gelijktijdig gegeven anti-epileptica*	retigabine placebo	8 (titratie) 8 (onderhoud)	Verandering in aanvalsfrequentie;	Patiënten zijn afkomstig uit 73 centra. Posthoc analyses Gebruik van IR capsules
French, 2011 ⁶ Studie 301 RESTORE I	RCT (A)	306	partiële epilepsie refractair aan 1-3 gelijktijdig gegeven anti-epileptica*	retigabine placebo	6 (titratie) 12 (onderhoud)	Verandering in aanvalsfrequentie; Respons**	IR tabletten***
Brodie, 2010 ⁷ Studie 302 RESTORE 2	RCT (A)	538	partiële epilepsie refractair aan 1-3 gelijktijdige anti-epileptica*	retigabine placebo	4 (titratie) 12 (onderhoud)	Verandering in aanvalsfrequentie; Respons**	IR tabletten***
Castillo, 2000 ⁸	metanalyse	961	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	oxcarbazepine placebo	6-26	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie -voortijdig staken -bijwerkingen	
Chaisewikul, 2001 ⁹	metanalyse	1023	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	levetiracetam placebo	16-24	-% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie	
Marson, 1999 ¹⁰	metanalyse	997	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti-epileptica	gabapentine placebo	2-14	% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie	
Lozsadi, 2008	metanalyse	1397	partiële epilepsie refractair	pregabaline placebo	11-19	% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie	

			aan gelijktijdige anti- epileptica			
Jette, 2008 ¹¹	metanalyse	1312	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti- epileptica	topiramaat placebo	11-19	% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie
Chadwick, 2005	metanalyse	997	partiële epilepsie refractair aan gelijktijdige anti- epileptica	zonisamide placebo	12	% met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie
* percentage met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie de inclusiecriteria waren: Volwassenen met eenvoudige of complexe partiële aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie); ten minste 4 partiële aanvallen/4 weken; behandeling met 1-2 anti-epileptica in een stabiele dosis gedurende ten minste 2 maanden voorafgaand aan screening.						
** percentage met tenminste 50% reductie in aanvalsfrequentie						
***De tabletformulering die is geregistreerd, verschilt van de in de studies gebruikte formulering.						

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR retigabine ¹²	EMA, Londen
SPC retigabine ¹³	EMA, Londen
richtlijn Epilepsie, 2006 ¹⁴	Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
Concept NICE guideline Epilepsies, 2011 ¹⁵	NICE

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

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**¹⁶ 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 als primaire uitkomstmaat bij adjuvantia daarom 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) tussen baseline en onderhoudsfase 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 retigabine zijn voor de studies 301 en 302 om te voldoen aan de verschillende eisen voor uitkomstmaten van zowel de EMA als de FDA twee verschillende populaties, met de daaraan gerelateerde uitkomstmate gedefinieerd:

- Voor de ITT volgens de EMA is de populatie gedefinieerd als die gerandomiseerde patiënten met tenminste 1 dosering en 1 meting in de onderhoudsfase en waarbij voor de uitkomstmaat de meting uit de onderhoudsfase wordt vergeleken met die uit de baselineperiode.
- Voor de ITT volgens FDA, is de populatie gedefinieerd als die gerandomiseerde patiënten met tenminste 1 dosering en 1 meting in de dubbelblinde fase(=titratie+ onderhoud) en waarbij voor de uitkomstmaat de meting uit de dubbelblinde fase wordt vergeleken met die uit de baselineperiode.

Retigabine als adjuvans is in studies alleen vergeleken met placebo; zie tabel 4, 5 en 6. Er zijn geen vergelijkende studies met een ander anti-epilepticum. De beoordeling steunt daarom voor een belangrijk deel op indirecte vergelijking. Voor de indirecte vergelijking zijn in tabel 7 voor oxcarbazepine, levetiracetam, gabapentine, pregabaline, zonisamide en topiramaat de uitkomsten van de meta-analyses uit de Cochrane reviews onder elkaar gezet. Voor lacosamide en retigabine is nog geen Cochrane review afgerond. Voor lacosamide is afgegaan op de in de EPAR gepresenteerde integrale analyses van de fase III studies.

Tabel 4. Gunstige effecten van retigabine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met partiële epilepsie, na 8 resp. 12 weken onderhoudsbehandeling (Porter, 2007; EPAR; French, 2011)

	studie 205				studie 301	
	RTG 600 mg (n = 99)	RTG 900 mg (n = 95)	RTG 1200 mg (n = 106)	Placebo (n = 96)	RTG 1200 mg (n = 153)	Placebo (n = 152)
ITT vg FDA	(n = 83)	(n = 74)	(n = 68)	(n = 78)	(n = 137)	(n = 119)
primaire uitkomstmaat						
% verandering in aanvalsfrequentie/4 weken mediaan (FDA) ^b	-23	-29*	-35*	-13	-44*	-18
secundaire uitkomstmaten						
% verandering in aanvalsfrequentie/4 weken (EMA) ^a	-30	-36	-44*	-23	-55*	-19
% responders (FDA) ^c	23	32*	33*	16	44*	18
% responders (EMA) ^{c,d}	28	41	41*	26	56*	23
% aanvalsvrij ^e (%)	2	5	9	4	8*	2

RTG=retigabine ns= niet significant

* p<0,05 tov placebo

^a gemeten vg ITT EMA in de onderhoudsfase ten opzichte van de baselineperiode; in studie 205 verkregen via post hoc analyse

- ^b gemeten vg ITT FDA in de dubbelblinde fase ten opzichte van de baselineperiode
^c respons = percentage met tenminste 50% reductie in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie
^d dit was in studie 301 een primaire uitkomstmaat

Tabel 5. Gunstige effecten van retigabine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met partiële epilepsie, na 12 weken onderhoudsbehandeling [Brodie, 2010; EPAR]

	studie 302			Gepoolde studies			
	RTG 600 mg	RTG 900 mg	Placebo	RTG 600 mg	RTG 900 mg	RTG 1200 mg	Placebo
ITT vg FDA	(n = 179)	(n = 175)	(n=170)	(n=241)	(n =223)	n=187	(n =242)
ITT vg EMA	(n = 158)	(n = 149)	(n=164)				
primaire uitkomstmaat							
% verandering in aanvalsfrequentie/4 weken mediaan (FDA) ^b	-28*	-40*	-16	-	-	-	-
% responders (EMA) ^{c a}	39*	47*	19	-	-	-	-
secundaire uitkomstmaten							
% verandering in aanvalsfrequentie/4 weken mediaan (EMA) ^a	-35*	-44*	-17	-33*	-40*	-51*	-19 -21
% responders (FDA) ^{c b}	57*	70*	31	-	-	-	-
% aanvalsvrij ^a (%) (EMA)	3	5	1	-	-	-	-

RTG=retigabine ns= niet significant - geen gegevens

* p<0,05 tov placebo

^a gemeten vg ITT EMA in de onderhoudsfase ten opzichte van de baselineperiode;

^b gemeten vg ITT FDA in de dubbelblinde fase ten opzichte van de baselineperiode

^c respons = percentage met tenminste 50% reductie in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie

Tabel 6. % Responders (vg EMA) van retigabine en placebo, bij patiënten per aanvalstype in de onderhoudsfase uit de geïntegreerde studies 205, 301 en 302 [EPAR]

	placebo	RTG 600 mg/dag	RTG 900 mg/dag	placebo	RTG 1200 mg/dag
Complexe partiële aanvallen	(n = 210)	(n = 195)	(n = 189)	(n = 184)	(n = 169)
% responders	22	34*	49*	27	50*
Odds Ratio vs placebo (95% BI)		1,9 (1,2-2,9)	3,5 (2,3-5,4)		2,7 (1,7-4,2)
Enkele partiële aanvallen	(n = 67)	(n = 88)	(n = 64)	(n = 71)	(n = 63)
% responders	22	35	48*	24	49*
Odds Ratio vs placebo (95% BI)		1,9 (0,9-4,0)	3,6 (1,7-7,7)		3,2 (1,5-6,7)
Secundair gegeneraliseerde aanvallen	(n = 71)	(n = 90)	(n = 86)	(n = 68)	(n = 65)
% responders	21	36	38*	24	35
Odds Ratio vs placebo (95% BI)		2,1 (1,0-4,2)	2,4 (1,2-5,0)		1,8 (0,8-3,8)

RTG=retigabine ns= niet significant

* p<0,05 tov placebo

Tabel 7: Werkzaamheid anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie gebaseerd op de respons, gedefinieerd als 50% aanvalsreductie^a

	dosis mg/dag	Aantal geïncludeerde onderzoeken met patiëntenaantal	Voor placebo gecorrigeerde respons (%)	NNT	Odds Ratio (OR) /RR (95% CI)
retigabine ^{17 c}	600	3 studies (8-12 weken) n=1239	13	7,7	2,0 (1,3-3,0)
	900		23	4,3	3,1 (2,1-4,7)
	1200		28	3,6	3,2 (2,1-4,9)
gabapentine	1800	5 studies (2-14 weken) n= 997	17	6,7 (3,0-10,5)	1,9 (1,4-2,7)
lacosamide ¹⁸	200	3 studies (12 weken) n= 1308	11	9	1,6-1,7
	400		17	5,8	2,0-2,8
	600		17	5,8	2,2-3,2
levetiracetam	1000	4 studies (16-24 weken) n=1023	15	6,7	3,8 (2,8 -5,2)
	3000		20-30	3,3-5	
pregabalin ^{19, 20}	150	3 studies (12 weken) n= 1052 patiënten	<20	>5	-
	300		25	4	
	600		35	2,9	
pregabalin ²¹	150	4 studies (11-19 weken) n= 1397	-	-	2,2 (1,5-3,6)
	300				2,9 (1,7-4,9)
	600				4,6 (3,3-6,4)
oxcarbazepine	600	2 studies (16-26 weken) n= 961	14 ^b	7,1 ^b	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)
	overall				3,0 (2,2-4,0)
topiramaat	200-1000	10 (11-19 weken) n=1312	-	-	2,9 (2,3 - 3,6)
zonisamide	100-500	4 studies (12 weken) n= 997	-	6	2,4 (1,7 - 3,2)
	300-500				2,4 (1,8 - 3,3)

^a het betreft de uitkomsten van de meta-analyses van de fase III studies in de Cochrane review; zie tabel 2. Voor de middelen (lacosamide en retigabine) waarvan nog geen Cochrane review is afgerond, is afgegaan op de in de EPARs gepresenteerde integrale analyses en individuele studie-uitkomsten.

^b De twee studies van oxcarbazepine als adjuvans betreffen 1 studie bij kinderen (**Glauser, 2000**) en 1 bij volwassenen (**Barcs 2000**)²². 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.

^c De voor placebo gecorrigeerde respons en NNT is afgeleid uit de respons (vg EMA) van de studies van Porter, 2007 (205), French, 2011 (301) en van Brodie, 2010 (302).

* p<0,05 tov placebo.

- geen waarde weergegeven

Evidentie.

Met retigabine zijn 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij 1.239 volwassenen met partiële epilepsie met tenminste 4 aanvallen/4 weken en refractair aan een behandeling met 1-3 gelijktijdig gegeven anti-epileptica. In de drie studies was de ziekteduur gemiddeld 22 jaar en ondanks behandeling met 1- 3 anti-epileptica tijdens de baselinefase bedroeg de gemiddelde aanvalsfrequentie 8-12 aanvallen/4 weken. Bijna een kwart van de patiënten gebruikte 1 anti-epilepticum op het eind van de baseline/uitgangsfase en ruim 75% gebruikte 2-3 anti-epileptica.

De studies 301 (**French, 2011**) en 302 (**Brodie, 2010**) (de RESTORE 1 and 2 (Retigabine Efficacy and Safety Trials for Partial Onset Epilepsy) studies), waren in grote lijnen vergelijkbaar wat betreft opzet. Als exclusies zijn vermeld: o.a. primair gegeneraliseerde epilepsie, status epilepticus of clusteraanvallen in de afgelopen 3 resp. 12 maanden, aanvallen met psychogene achtergrond in de laatste 2 jaar, snel progressieve neurologische stoornis, gebruik van vigabatrine of felbamaat. 52% gebruikte als comedicaatie carbamazepine, 27% lamotrigine, 24% valproïnezuur, 17% topiramaat, 15% levetiracetam, 12% oxcarbazepine en 12% fenytoïne. In deze studies was na een baseline periode van 8 weken met enkelblind placebo, er een titratie periode afhankelijk van de dosering. De studies verschilden in gebruikte doses retigabine. In studie 301 was er een actieve arm met alleen 1200 mg retigabine/dag. In studie 302 waren de actieve armen 600 en 900 mg/dag. De titratiefase bedroeg 4 weken voor de studie met 600 mg en 900 mg, en 6 weken voor de arm met 1200 mg. Vervolgens hadden alle armen een 12 weken durende onderhoudsbehandeling met een

vaste dosering. Alleen in studie 301 mochten de patiënten, die de 1200 mg niet verdroegen, op het eind van week 7 de dosis verlagen naar 1050 mg/dag; de werkzaamheid is echter bepaald op de gerandomiseerde dosis.

De primaire uitkomstparameters in de studies 301 en 302 waren:

- de procentuele verandering in totale mediane partiële aanvalsfrequentie tussen baselinefase en de dubbelblinde fase (=titratie+onderhoudsfase) en
- de respons (gedefinieerd als percentage met een verminderde aanvalsfrequentie van tenminste 50% in de onderhoudsperiode vergeleken met de baselineperiode).

In de studie van **French, 2011** waren patiënten (18-75 jaar) afkomstig uit 53 centra in 5 landen. De uitval bedroeg 37 % in de retigabine arm vs 17% in de placeboarm. Na de dubbelblinde fase ging de studie verder in de open label extensie studie 303; deze studie is niet gepubliceerd. Patiënten uit de placebo arm werden in een dubbelblinde overgangsfase van 6 weken getitreerd naar 1200 mg per dag.

In de studie van **Brodie, 2010** waren patiënten (18-75 jaar) afkomstig uit 71 centra in 14 landen. De in de publicatie gemelde uitval was 25% in de 600 mg/dag retigabine arm, 31 % in de 900 mg/dag retigabine arm vs 17% in de placeboarm. Na de dubbelblinde fase ging de studie verder in een open label extensie studie 304; deze studie is niet gepubliceerd. Patiënten uit de placebo arm en de arm met 600 mg werden in een dubbelblinde overgangsfase van 4 weken getitreerd naar 900 mg per dag.

In studie 205 (**Porter, 2007**) waren patiënten (16-70 jaar) afkomstig uit 73 centra in 19 landen. Behalve in opzet verschilde deze studie ook in andere aspecten met de andere 2 RCT's: de inclusiecriteria en de formulering van de studiemedicatie. In studie 205 werd retigabine toegevoegd aan niet meer dan 2 andere anti-epileptica en was de respons een secundaire uitkomstmaat. De duur van de onderhoudsfase was in feite afhankelijk van de dosering, omdat voor de arm met 600 mg er een titratieperiode van 2 weken nodig was en dit voor de armen met resp. 900 mg en 1200 mg 4 en 6 weken bedroeg. In week 6-8 kon de dosering met 2x wekelijks 100 mg/dag worden verlaagd op geleide van de tolerantie. Daarna was er een officiële onderhoudsperiode van 8 weken, waarin de dosering niet veranderde. 87% had complexe aanvallen en 15% enkele partiële aanvallen met motorische symptomen. 54% gebruikte als comedicaat carbamazepine, 29% lamotrigine, 25% valproïnezuur, 22% topiramaat, 17% gabapentine en 15 % fenytoïne. Als exclusies zijn vermeld: comedicaat met felbamaat of vigabatrine, geschiedenis van primair gegeneraliseerde epilepsie, status epilepticus of clusteraanvallen in de afgelopen 12 maanden, aanvallen met psychogene achtergrond, alcohol of drugmisbruik, progressieve neurologische stoornis. De studie uitval was 32 % en afhankelijk van de dosering.

De uitkomstmaten van deze studie waren alleen gericht op de eisen van de FDA. Om de uitkomsten van de 3 studies te kunnen integreren en vergelijken is voor studie 205 gebruik gemaakt van een post hoc analyse.

Resultaten:

De arm met 1200 mg/dag was in twee studies statistisch (studie 205 en 301) significant werkzamer dan placebo en de armen met 600 mg en 900 mg/dag slechts in 1 studie (studie 302). In een andere studie (studie 205) was er in de arm met 600 mg/dag op geen van de belangrijke uitkomstmaten een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo; in deze studie was er voor de arm met 900 mg/dag alleen een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo op de uitkomstmaten die de FDA eist. Op de uitkomstmaten zoals de EMA deze eist was er geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo. In de geïntegreerde analyse van de 3 RCT's in de EPAR was de werkzaamheid van retigabine in de subpopulatie met secundair gegeneraliseerde aanvallen niet statistisch significant verschillend ten opzichte van placebo, ook niet met de hoge dosering retigabine van 1200 mg/dag.

De *werkzaamheid op de lange termijn* is nog onvoldoende vastgesteld. Geen van de open-label extensies van de drie placebogecontroleerde onderzoeken zijn gepubliceerd. Volgens de EPAR zijn deze niet gecontroleerde studies, waarin ook de comedicaat mocht worden aangepast, niet geschikt voor een beoordeling van het aanhouden van de werkzaamheid van retigabine (p. 69/96). De grote uitval in de open label extensie studies zorgde voor ongerustheid over de balans bijwerkingen - werkzaamheid op de langetermijn (EPAR p. 72/96). Uit de beoordeling van het open label vervolg van de studie van Porter (studie 205) blijkt dat in deze gemiddeld 352 dagen durende vervolgstudie 47% van de patiënten de dosering van 900 mg/dag gebruikte en 23% de dosering van 1200 mg/dag.

Indirecte vergelijking

Verschillen in de werkzaamheid van de verschillende anti-epileptica die als adjuvans worden toegepast, zijn niet vastgesteld. Direct vergelijkende studies ontbreken. In de indirecte

vergelijkingen overlappen voor retigabine de betrouwbaarheidsintervallen van de odds ratios van het percentage responders met die voor de andere anti-epileptica (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat, zonisamide). Deze overlap is aanwezig met de betrouwbaarheidsintervallen die voor deze anti-epileptica worden gegeven in de Cochrane reviews of andere analyses (zie tabel 7). Ook in de recente NICE-analyse van deze anti-epileptica als adjuvans, waarin retigabine overigens niet is meegenomen, zien we overlap van de betrouwbaarheidsintervallen.

Extrapolatie.

De tabletformulering die is geregistreerd, verschilt van de in de studies gebruikte formulering. Voor de tablet, gebruikt in de studies van Brodie en French, is vg EMA in voldoende mate bio-equivalentie aangetoond met de geregistreerde tablet. Voor de in de studie van Porter gebruikte capsule is echter geen onderzoek uitgevoerd naar bio-equivalentie met de geregistreerde tablet. Retigabine is toegevoegd aan de behandeling met 1-3 andere anti-epileptica. In de studies wordt geen informatie gegeven met welk aantal anti-epileptica de patiënten verder waren uitbehandeld of hoelang er al is behandeld met anti-epileptica voorafgaand aan het moment van inclusie in de studie. In de SPC is als kanttekening vermeld dat de werkzaamheid en de veiligheid van retigabine, bij gelijktijdig gebruik met anti-epileptica die minder vaak werden gebruikt als comedicaatie of basisbehandeling in de klinische onderzoeken, waaronder levetiracetam, niet duidelijk is aangetoond.

Afhankelijk of de analyse is uitgevoerd volgens de ITT zoals die wordt geëist door de EMA of is uitgevoerd volgens de eisen van de FDA zijn er in de studie van Porter verschillen in uitkomst; zie uitkomstmaten.

In indirecte vergelijking zijn van de diverse anti-epileptica NNT's, odds en/of relatieve risico's (RR) met elkaar vergeleken, die zoveel mogelijk zijn gebaseerd op meta-analyses. De cijfers van retigabine voor de voor placebo gecorrigeerde respons en NNT zijn afgeleid uit de respons (vg EMA) van de studies van Porter, 2007 (205), French, 2011 (301) en van Brodie, 2010 (302). Tevens moet worden opgemerkt dat een indirecte vergelijking, ook als die zoveel mogelijk is gebaseerd op meta-analyses, van minder waarde is dan een directe vergelijking, omdat mogelijk in de add-on-onderzoeken niet alle middelen optimaal zijn onderzocht en er verschillen zijn in studieopzetten, studiepopulaties en gebruikte doseringen.

Conclusie. Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd waarbij retigabine werd vergeleken met andere anti-epileptica als adjuvans bij partiële epilepsie. Retigabine was in een dosering van 600 mg, 900 mg en 1200 mg/dag als adjuvans aan 1-3 andere anti-epileptica in kortdurend onderzoek bij partiële epilepsie statistisch significant werkzamer dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie. Het bewijs voor 600 en 900 mg is wel minder consistent, omdat niet in alle studies het verschil ten opzichte van placebo statistisch significant was. Retigabine als adjuvans is in indirecte vergelijking niet werkzamer dan andere anti-epileptica die worden toegepast als adjuvans (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat, zonisamide).

3b Ongunstige effecten

Tabel 8. Bijwerkingen van retigabine en vergeleken behandelingen

	<i>meest frequent (> 10% vg SPC)</i>	<i>Bijwerkingen significant geassocieerd met de werkzame stof*</i>
<i>retigabine</i>	duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid.	centrale bijwerkingen (duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid, tremor, amnesie, abnormaal denken, spraakproblemen) met specifiek verwardheid, hallucinaties, psychose.
<i>gabapentine</i>	slaperigheid, duizeligheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts.	duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid
<i>lacosamide</i>	duizeligheid, hoofdpijn, dubbelzien, misselijkheid.	duizeligheid, misselijkheid, dubbel, wazig zien, braken, abnormale coördinatie
<i>levetiracetam</i>	asthenie, slaperigheid	duizeligheid, optreden infecties
<i>oxcarbazepine</i>	vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, maag-darmstoornissen, dubbelzien.	ataxie, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, slaperigheid, dubbelzien
<i>pregabaline</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 is de fabrikant om gegevens gevraagd. Voor retigabine is afgegaan op de EPAR en voor de 3^e kolom op de studie van Porter, 2007, omdat in deze studie als enige is aangegeven voor welke bijwerkingen de frequentie statistisch significant verschillend was van placebo.

Tabel 9. Verdraagbaarheid van retigabine en vergeleken behandelingen

	Staken van de behandeling Odds Ratio (OR) / RR (95% CI)*	% staken vanwege bijwerkingen gecorrigeerd voor placebo*	% ernstige bijwerkingen vs placebo ^a
<i>RGB</i>	2,2 (1,6-2,95)	14	8,6 vs. 5,9
<i>RGB 600 mg</i>	1,5 (1,0-2,20)	6,9	8,2 vs. 5,9.
<i>RGB 900 mg</i>	2,2 (1,6-3,19)	14,8	6,6 vs. 5,9
<i>RGB 1200 mg</i>	3,1 (2,2-4,42)	20,8	11,2 vs. 5,9
<i>gabapentine</i>	1,1 (0,7 – 1,61)	-	-
<i>lacosamide</i>	1,8 (1,3-2,6)	12,4	6,5 vs 3,8
<i>levetiracetam</i>	1,3 (0,9 – 1,80)	3,4	-
<i>oxcarbazepine 600</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, Data on file GSK

^a bron: de EPARs

** Hier zijn de gegevens uit Barcs, 2000 gebruikt, omdat het Cochrane review hierover geen gegevens vermeld. 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. Gegevens uit tabel 8 en 9 over de bijwerkingen van retigabine zijn afkomstig uit de 3 gepoolde RCT's zoals weergegeven in de EPAR. De beoordeling van de veiligheid in de EPAR is gebaseerd op 2.168 patiënten die retigabine hebben gebruikt, waarvan 2034 bij epilepsie en 813 patiënten afkomstig uit de 3 RCT's; verder bij 125 patiënten met postherpetische neuralgie, waarin retigabine lager is gedoseerd dan bij epilepsie, nl 50-900 mg/dag. Gegevens van de andere anti-epileptica komen uit de Cochrane reviews en het CFH-rapport van lacosamide.

Specifieke bijwerkingen van retigabine in gepoolde RCT's zijn centrale bijwerkingen als verwarde toestand, psychotische stoornissen en hallucinaties en bij 5% storingen in de urineloosing zoals urineretentie. Centrale bijwerkingen zijn volgens de EMA (p 76/96) relatief vaker bij retigabine gemeld dan bij veel andere anti-epileptica, waardoor men retigabine in de categorie met meest frequente centrale bijwerkingen plaatst. In de gepoolde gegevens is bij 9% van de met retigabine behandelde patiënten een verwarde toestand gemeld, bij 2% hallucinaties en bij 1% psychische stoornissen. Deze effecten traden over het algemeen op binnen de eerste 8 behandelweken en leidden frequent tot staken van de behandeling. Voor duizeligheid, slaperigheid, en vermoeidheid was er een duidelijke relatie met de dosering. Bij bijwerkingen met effect op de cognitieve functie (geheugen, aandacht, taal en evenwicht/lopen) was de relatie met dosering minder duidelijk. Beperkte gewichtstoename is net als bij diverse andere anti-epileptica gemeld. 4 gevallen van nierstenen (alle op de hoge dosering en geen bij placebo) zijn gemeld. In de studie van Porter, 2007, de enige RCT waarin is aangegeven voor welke bijwerkingen de frequentie statistisch significant verschillend was van placebo, traden slaperigheid, verwardheid, duizeligheid, tremor, amnesie, abnormaal denken, spraakproblemen statistisch significant vaker op dan bij placebo. Staken vanwege bijwerkingen tijdens gebruik van retigabine betrof met name de bijwerkingen duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en verwarde toestand.

In de 3 RCT's samen staakte 17,4 % het gebruik in de 600 mg arm, 25,3 % het gebruik in de 900 mg arm 31,3% in de 1200 mg arm vs. 10,5% in de placebo arm.

In studie van **French, 2011** staakte 9% het gebruik in de placebo arm vanwege bijwerkingen, en 27% in de arm met 1200 mg retigabine.

Ernstige bijwerkingen

Bij retigabine zijn in het klinisch onderzoeksprogramma 10 doden gemeld, mogelijk gerelateerd aan retigabine (7,1 op 1000 patiëntjaren), hiervan ging het in 7 gevallen (5 op 1000 patiëntjaren) om SUDEP (sudden unexplained deaths in epilepsy). In de retigabine groep was de frequentie echter niet hoger dan bij placebo; de frequentie SUDEP was echter wel hoger dan voor een vergelijkbaar cohort met refractaire epilepsie. Ernstige bijwerkingen die zijn gemeld: convulsies, psychose en hallucinaties; convulsies kwamen echter even vaak voor in de placebo groep. Er zijn 5 patiënten (1 op placebo, 4 op retigabine) met ernstige urineretentie en benodigde katheterisatie. In een onderzoek trad bij 2 vrijwillers binnen 3 uur na toediening van 900 mg retigabine hartaritmie op (harstilstand of ventriculaire tachycardie). Er is beperkte, dosisafhankelijke verlenging van het QTc interval waargenomen, waarvan de klinische betekenis niet duidelijk is. In het kader van een 'risico management plan' moet de fabrikant o.a. urineretentie, neuropsychiatrische bijwerkingen (ook na staken) vervolgen evenals de invloed op het gewicht, het QT interval, en de leverfunctie.

Indirecte vergelijking bijwerkingen:

Bij lacosamide is dosisafhankelijke verlenging van het PR interval gemeld; en ook eerstegraads AV-blok en syncope.

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

Pregabaline, gabapentine en levetiracetam lijken in het algemeen minder aanleiding te geven tot ernstige bijwerkingen: wel zijn er van levetiracetam, pregabaline en gabapentine meldingen van ernstige huidreacties, zoals stevens-johnsonsyndroom; en verder is bij levetiracetam psychose gemeld.

Extrapolatie. Extrapolatie van de gegevens uit de RCT's van retigabine naar ouderen en naar langdurig gebruik is problematisch. Retigabine is maar beperkt onderzocht. Van de andere anti-epileptica zijn meer gegevens bekend en soms zijn deze afkomstig van een oudere patiëntenpopulatie. Dit gebrek aan gegevens leidt tot extra voorzichtigheid omdat de eigenschappen van retigabine niet kunnen worden voorspeld uit de eigenschappen van de verwante middelen omdat retigabine een nieuw werkingsmechanisme heeft. In verband hiermee en de melding van hartaritmie bij gezonde vrijwilligers is de CFH niet overtuigd over de cardiovasculaire veiligheid.

Discussie. Voor de mate waarin de andere anti-epileptica worden verdragen, wordt gekeken naar de mate waarin het gebruik voortijdig wordt gestaakt (al dan niet ten gevolge van bijwerkingen) gecorrigeerd voor placebo. Hiervoor is afgegaan op de EPAR's en de in de Cochrane overzichten vermelde cijfers. Een indirecte vergelijking heeft in dit opzicht echter vele tekortkomingen. Bij retigabine 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. De relevantie van de ernstige bijwerkingen van retigabine als psychose, hallucinaties en ernstige urineretentie is nog onduidelijk. Op basis van indirect vergelijkend onderzoek is vooralsnog onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in veiligheid. Retigabine 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.

Het totale bijwerkingenprofiel van retigabine maakt retigabine volgens de EMA vergeleken met de andere anti-epileptica tot een van de minder veilige en minder goed verdragen anti-epileptica. Dat wordt met name geweten aan de centrale en in mindere mate aan de renale bijwerkingen. Voor de EMA was de klinische behoefte aan nieuwe middelen bij epilepsie de reden om retigabine toch toe te laten tot de markt, ondanks de vergeleken met veel andere anti-epileptica relatief ongunstige

risk-benefit verhouding. Verder is volgens de EMA individuele titratie nodig om onnodig veel bijwerkingen te vermijden. Gezien de discussie over de veiligheid en de verdraagbaarheid bij de EMA en het feit dat de EMA inzage heeft in vertrouwelijke gegevens waarover de CFH niet beschikt, gaat de CFH af op het oordeel van de EMA dat retigabine behoort tot een van de anti-epileptica die met name vanwege centrale bijwerkingen minder goed wordt verdragen.

Veel van de bijwerkingen van retigabine zijn ook bij de andere anti-epileptica gemeld, ook de centrale bijwerkingen. Anti-epileptica waar ernstige en specifieke centrale bijwerkingen op de voorgrond staan, zijn topiramaat en mogelijk ook levetiracetam. In de indirecte vergelijking lijkt het bijwerkingenprofiel van retigabine de meeste overeenkomst te hebben met de bijwerkingen van topiramaat, waar ataxie, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, slaperigheid en abnormaal denken de significante bijwerkingen zijn.

Conclusie. Het bijwerkingenprofiel van retigabine verschilt van dat van andere anti-epileptica en wordt gekenmerkt door veel centrale bijwerkingen met specifiek verwardheid, abnormaal denken, spraakstoornis, hallucinaties en psychosen en verder bemoeilijkte urinelozing. De meeste bijwerkingen treden dosisafhankelijk op. Over de relevantie van de ernstige bijwerkingen psychose, hallucinaties, ernstige urineretentie is nog onduidelijkheid. Retigabine heeft een nieuw werkingsmechanisme dat kan leiden tot cardiale toxiciteit en andere nog onbekende bijwerkingen. Er zijn te weinig gegevens om te bepalen of retigabine 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, topiramaat. Retigabine wordt wat betreft bijwerkingen tot een van de mindere veilige en minder goed verdragen anti-epileptica gerekend, met relatief veel centrale bijwerkingen. Het bijwerkingenprofiel lijkt met betrekking tot de centrale bijwerkingen nog het meest op dat van topiramaat.

3c1 Ervaring

Tabel 10. Ervaring met retigabine en vergeleken behandelingen*

	<i>retiga- bine</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</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		X (2008)					
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren						X (2004)		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1999)		X (2000)	X (1991)		X (1995)	X (1989)

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl

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

3c2 Toepasbaarheid

Alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid zijn vermeld.

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

Contra-indicaties: Bij retigabine ontbreken contra-indicaties als 2^e of 3^e graads AV-block zoals die bestaan voor lacosamide.

Specifieke groepen:

Bij *ouderen* ≥ 65 jaar zijn voor retigabine beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid. Ouderen hebben een verhoogd risico op centrale bijwerkingen, urineretentie en atriumfibrilleren.

Gebruik tijdens de *zwangerschap* wordt ontraden, waardoor retigabine tijdens zwangerschap geen voordeel heeft ten opzichte van andere anti-epileptica.

Retigabine is niet geregistreerd < 18 jaar. Diverse andere anti-epileptica (gabapentine, levetiracetam, topiramaat en oxcarbazepine) zijn geregistreerd voor kinderen van 6 jaar en ouder. Ook voor deze patiëntencategorie biedt retigabine daarom geen voordeel.

Interacties: *In vitro* data van retigabine laten een laag potentieel zien voor interacties met andere anti-epileptica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met andere middelen die het QT-interval verlengen. Retigabine kan de digoxine serumconcentratie verhogen, omdat het P-glycoproteïne gemedieerde transport van digoxine wordt geremd door de N-acetylmethaboliet van retigabine. Het kan de duur van de anesthesie geïnduceerd door bepaalde anesthetica (bijvoorbeeld thiopental) verlengen. Combinatie met alcohol leidt tot een toename in wazig zien.

retigabine kan klinische laboratoriumwaarden van zowel serum- als urinebilirubine verstoren, wat kan resulteren in valsverhoogde waarden.

Lacosamide die wordt gemetaboliseerd via diverse CYP-enzymen en oxcarbazepine die een remmer is van CYP2C19 en verder een zwakke inductor van enkele enzymen geven waarschijnlijk meer aanleiding tot en interacties. Dit geldt ook voor topiramaat die enzyminductie via β-oxidatie en enzymremming via CYP2C19 geeft. Gabapentine, levetiracetam en pregabaline geven waarschijnlijk aanleiding tot minder interacties.

Overig: Bij gebruik van retigabine wordt bij patiënten met een verlengd QT-interval, aangeboren hartfalen, ventriculaire hypertrofie, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie en bij patiënten van 65 jaar en ouder aanbevolen vooraf een ecg uit te voeren en bij patiënten met een baseline-QT_c > 440 ms eveneens een controle-ecg nadat de onderhoudsdosering is bereikt. Bij lacosamide is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige hartaandoeningen (in anamnese) en met geleidingsproblemen. Bij oxcarbazepine dient met 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 serumbicarbonaatwaarden bepalen.

Conclusie. Andere anti-epileptica (gabapentine, levetiracetam, topiramaat en oxcarbazepine) zijn breder toepasbaar dan retigabine, nl ook als monotherapie bij partiële epilepsie en bij kinderen vanaf 6 jaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 11. Gebruiksgemak van retigabine en vergeleken behandelingen

	<i>retigabine</i>	<i>gabapentine</i>	<i>lacosamide</i>	<i>levetiracetam</i>	<i>oxcarbazepine</i>	<i>pregabalin</i>	<i>topiramaat</i>	<i>zonisamide</i>
toedieningsvormen	tablet	tablet capsule	tablet stroop injectie	tablet oplossing injectie	tablet suspensie	capsule	tablet capsule	tablet
Orale toedieningsfrequentie/dag	3	3	2	2	2	2-3	1-2	1-2

Conclusie. Retigabine heeft geen voordelen in gebruiksgemak vergeleken met de andere anti-epileptica (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat, zonisamide).

3d Eindconclusie therapeutische waarde

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

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Op basis van klinische eigenschappen is vanwege ernstige bijwerkingen echter geen sprake van therapeutische gelijkwaardigheid van retigabine met lamotrigine, topiramaat, vigabatrine en zonisamide. Retigabine is therapeutisch gelijkwaardig met lacosamide, levetiracetam, gabapentine en pregabaline.” (p. 74/82)

“Topiramaat en vigabatrine hebben een van retigabine verschillend veiligheidsprofiel, omdat bij deze middelen ernstige (soms irreversibele) visusklachten (topiramaat en vigabatrine) kunnen optreden en psychomotore traagheid (topiramaat)” (p. 74/82)

“Topiramaat kan bij zowel bij kinderen als bij volwassenen gepaard gaan met een syndroom bestaand uit acute bijziendheid, gepaard met een secundair geslotenhoekglaucoom. Voorts kan het gebruik van topiramaat leiden tot psychomotore traagheid” (p 22/82) .

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de beoordeling van adjuvantia bij partiële epilepsie spitsen zich de verschillen toe op de bijwerkingen en het bijwerkingenprofiel. Alle anti-epileptica hebben een verschillend bijwerkingenprofiel. Bij retigabine staan relatief veel centrale bijwerkingen op de voorgrond met specifiek verwardheid, abnormaal denken, spraakstoornis, hallucinaties en psychosen en verder bemoeilijkte urinelozing. Bij lacosamide is dosisafhankelijke verlenging van het PR interval gemeld; en ook eerstegraads AV-blok en syncope. Topiramaat kan leiden tot psychomotore traagheid (moeilijk op woorden kunnen komen, concentratiestoornissen), paresthesieën, metabole acidose en nierstenen. Ook is psychose gemeld.

Pregabaline, gabapentine en levetiracetam lijken in het algemeen minder aanleiding te geven tot ernstige bijwerkingen: wel zijn er van levetiracetam, pregabaline en gabapentine meldingen van ernstige huidreacties, zoals stevens-johnsonsyndroom; en verder is bij levetiracetam psychose gemeld.

Zonisamide en vigabatrine worden gekenmerkt door naar inschatting van het GBG meer ernstige bijwerkingen. In de SPC van zonisamide wordt in een vet gedrukte omkadering gewaarschuwd voor ernstige huiduitslag waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson. In de SPC van vigabatrine wordt in een vet gedrukte omkadering gewaarschuwd voor waarschijnlijk irreversibele gezichtsvelddefecten. Bij de andere adjuvantia ontbreekt echter een specifieke waarschuwing in vet gedrukte omkadering.

De bijwerkingen van vigabatrine op het oog zijn daarmee van een andere orde dan die van topiramaat. De gezichtsvelddefecten van vigabatrine zijn waarschijnlijk irreversibel en dusdanig ernstig dat de geregistreerde indicatie is ingeperkt tot de situatie waarin alle andere geschikte combinaties geneesmiddel onvoldoende effect gaven of niet verdragen werden. Bij topiramaat is een syndroom gemeld bestaand uit acute bijziendheid met een secundair gesloten-kamerhoekglaucoom. De symptomen zijn acute verminderde zichtscherpte en/of pijn in het oog. Staken van de medicatie en maatregelen om de intra-oculaire druk te verminderen, leiden doorgaans tot een afname van de oogdruk. Bij topiramaat dat als adjuvans bij partiële epilepsie ook voor kinderen van 2 jaar en ouder en bij het syndroom van Lennox-Gastaut is geregistreerd, heeft dit niet geleid tot inperking van de geregistreerde indicatie.

Gezien het ontbreken van een directe vergelijking, is de CFH van oordeel dat er op grond van de indirecte vergelijking van de bijwerkingen en het feit dat in de EPAR retigabine wat betreft bijwerkingen tot een van de mindere veilige en minder goed verdragen anti-epileptica wordt gerekend, geen argumenten zijn om aan retigabine een meerwaarde toe te kennen ten opzichte van lamotrigine en topiramaat.

5. Literatuur

Zie eindnoten

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 mei 2011.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

De apotheekinkoopprijs (excl BTW) van 300 mg x 84 is €96,60. Dit is voor 90 stuks a 300 mg: €103,50.

Tabel 12: Vergelijking kosten adjuvante therapie bij partiële epilepsie

Geneesmiddel (stofnaam)	Dosering per dag	(€) per patiënt per maand*
retigabine	900 mg	104,-**
lacosamide	300 mg	132,-
levetiracetam	1500 mg	95,-
gabapentine	1800 mg	25,-
oxcarbazepine	1000 mg	25,-
pregabaline	300 mg	45,-
topiramaat	300 mg	12,-

* volgens Farmacotherapeutisch Kompas, geraadpleegd 17 juni 2011

** apotheekinkoopprijs (excl BTW)

Conclusie

Retigabine is goedkoper dan lacosamide, en iets duurder dan levetiracetam. Het is veel duurder dan gabapentine, oxcarbazepine, pregabaline en topiramaat.

CFH-advies

Carbamazepine, lamotrigine en valproïnezuur zijn middelen van eerste keus bij alle vormen van partiële epilepsie. Retigabine kan worden toegepast als adjuvans. Retigabine wordt wat betreft bijwerkingen tot een van de minder veilige en minder goed verdragen anti-epileptica gerekend, met relatief veel centrale bijwerkingen waaronder specifiek verwardheid, abnormaal denken, spraakstoornis, hallucinaties en psychosen en verder bemoeilijkte urinelozing. Retigabine heeft een beperkte ervaring en een nieuw werkingsmechanisme dat kan leiden tot cardiale toxiciteit en 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.

¹ Meijer S (RIVM), Carpay JA (Tergooiziekenhuizen). 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, 7 december 2010.

² Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM), Carpay JA (Tergooiziekenhuizen). 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, 7 december 2010.

³ WHO. Global burden of disease 2004 update: Disability weights for diseases and conditions.

⁴ Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, 2011.

⁵ Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, et al; 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology*. 2007;68:1197-204.

⁶ French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, et al; On behalf of the RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011;76:1555-1563.

⁷ Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010; 75:1817-24.

⁸ 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.

⁹ Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD001901.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² EMA. European Public Assessment Report (EPAR) Trobalt -28/03/2011 Trobalt -EMA/H/C/001245

¹³ SPC Trobalt 5/04/2011.

¹⁴ Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie, Herziene, tweede versie: januari 2006. Nederlands Vereniging voor Neurologie, Werkgroep Richtlijnen Epilepsie.

¹⁵ NCGC guideline: The Epilepsies; The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline; methods, evidence and recommendations (07 January 2011). Partial update of clinical guideline 20. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence.

¹⁶ 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

¹⁷ EPAR retigabine.

¹⁸ Farmacotherapeutisch rapport lacosamide (Vimpat®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2008.

¹⁹ Farmacotherapeutisch rapport pregabaline (Lyrica®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2004.

²⁰ EMEA European Public Assessment Reprot (EPAR) Lyrica.

²¹ 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.

²² Barcs, G, Walker EB, Elger CE et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597-1607.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **retigabine (Trobalt®)**

Aanvraag: 1A

Besproken op: 27 juni 2011

27 juni 2011

Agendapunt 13

retigabine (Trobalt®;1A; adjuvante behandeling van partiële aanvallen) CFH 172/11

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van retigabine voor partiële epilepsie, die hiervoor als adjuvans geregistreerd is. Er is vergeleken met andere beschikbare tweedekeus anti-epileptica die kunnen worden toegepast als adjuvans bij partiële epilepsie (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat en zonisamide). Een aantal van deze anti-epileptica is ook geregistreerd als monotherapie bij partiële epilepsie. Er wordt opname verzocht op bijlage 1A in het cluster met levetiracetam en lacosamide.

Discussie

De Commissie is bezorgd over mogelijk cardiale toxiciteit door retigabine en vindt het advies om vooraf een electrocardiogram (ecg) te maken onvoldoende om cardiale problemen te detecteren. De Commissie stelt voor om de zinnen in het CFH-advies over 'verschillen met andere tweedelijns adjuvantia' en 'bijwerkingenprofiel' te verwijderen. De cardiale toxiciteit zal hier meer naar voren worden gebracht. De zin over 'beperkte ervaring' en een 'nieuw werkingsmechanisme' zal geneutraliseerd worden. De tabellen over bijwerkingen zullen zodanig aangepast worden, dat de leesbaarheid wordt vergroot.

Besluit

De Commissie concludeert dat retigabine een gelijke therapeutische waarde heeft als andere anti-epileptica (gabapentine, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, topiramaat). De Commissie adviseert opname van retigabine op bijlage 1A geclusterd met topiramaat, vanwege met name de overeenkomst in centrale bijwerkingen.