

Door: Silvano Gefferie (sgefferie@sein.nl), Research, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland; Roland Thijs (rthijs@sein.nl, r.d.thijs@lumc.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland en Leids Universitair Medisch Centrum; Gerhard Visser (gvisser@sein.nl), klinische neurofysiologie en Epilepsy Monitoring Unit, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland; Hinke van Thuijl (hvthuijl@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland.

Cenobamaat: nieuwkomer binnen de anti-aanvalsmedicatie

Cenobamaat maakt als nieuw middel binnenkort zijn opwachting op de Nederlandse markt van anti-aanvalsmedicatie. Wat zijn de achterliggende werkingsprincipes van dit medicijn? Welke resultaten kunnen we verwachten op basis van eerdere trials? En biedt zijn intrede ook aanvullende kansen, bijvoorbeeld om therapeutische (keuze)processen te verbeteren? In deze bijdrage behandelen wij deze, en nog meer, vraagstukken ten aanzien van deze nieuwkomer binnen de anti-aanvalsmedicatie.

Medicamenteuze behandeling van focale epilepsie

De meeste patiënten met focale epilepsie zijn afhankelijk van medicamenteuze therapie. Helaas geraakt 30-40% van de patiënten met epilepsie (focale en generaliseerde epilepsie samen) niet aanvalsvrij, zelfs niet met het gebruik van meerdere soorten anti-aanvalsmedicatie. De afgelopen twee decennia zijn dertig nieuwe anti-aanvalsmedicijnen op de markt gebracht, maar ook medicatie van eerdere generaties wordt nog volop gebruikt. Vele hebben overeenkomstige aangrijpingspunten. Anti-aanvalsmedicijnen kunnen worden onderverdeeld in vijf groepen, gebaseerd op de structuren waar ze op aangrijpen: natriumkanalen, calciumkanalen, SV₂A-receptoren, GABA-receptoren en AMPA-receptoren. Bij toetsing van nieuwe medicatie worden twee criteria gehanteerd: (1) de aanvalsfrequentie moet beduidend afnemen (minimaal 50% responspercentage); en (2) de bijwerkingen van het medicijn interfereren zo min mogelijk met het dagelijks leven, wat een voorwaarde is voor langdurig gebruik (adherentie). In tabel 1 is het resultaat weergegeven van trials met de relatief nieuwe anti-aanvalsmedicatie brivaracetam, lacosamide en perampanel, en het middel cenobamaat waarvoor nog geen goedkeuring is voor verstrekking in Nederland.

Cenobamaat: werking en eerste klinische trials

Cenobamaat¹ is op de markt van anti-aanvalsmedicatie een nieuwe speler. Het is een anti-aanvalsmedicijn voor add-onbehandeling van volwassen patiënten met een medicatie-resistente focale epilepsie (minimaal twee

andere middelen zonder succes geprobeerd). In november 2019 is cenobamaat reeds goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten. In navolging van de FDA heeft het Europees Medicijn Agentschap (EMA) op 26 maart 2021 goedkeuring verleend voor verstrekking van cenobamaat in de Europese Unie. Momenteel beoordeelt het Zorginstituut Nederland of het middel kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De verwachting is dat deze beoordeling begin april 2022 rond is en dat er bij goedkeuring eerst een eigen bijdrage zal gelden die, net als bij eerdere nieuwe anti-aanvalsmedicatie, weer vergoed kan worden door de farmaceut.

Cenobamaat wordt goed door het lichaam opgenomen, volgend uit het feit dat minstens 88% van het medicijn en zijn metabolieten in de urine is terug te vinden. Maximale plasmaconcentraties worden relatief snel, namelijk binnen 0,8-4 uur, bereikt; afhankelijk van de dosering (Vernillet et al., 2020). De steady-stateconcentratie wordt na veertien dagen bereikt (Vernillet et al., 2020). Cenobamaat bindt in het plasma primair met het humaan albumine-eiwit. Het medicijn wordt, mede vanwege het risico op Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), relatief langzaam getitreerd, namelijk in acht weken van 12,5 milligram naar 200 milligram. Hierna kan het op geleide van effect verder opgehoogd worden tot (maximaal) 400 milligram per dag. Het medicijn wordt eenmaal daags gedoseerd. Bij bepaalde patiëntenpopulaties dient rekening te worden gehouden met afwijkende farmacokinetische

¹ Cenobamaat wordt met merknaam 'Ontozry®' op de markt gebracht door Angelini Pharma S.p.A.

eigenschappen. Zo is bij patiënten met mild tot matig nierfalen de Area Under the Curve (AUC)-waarde voor de plasmaconcentratie 1.4 tot 1.5 maal hoger dan bij gezonde controles. Bij patiënten met mild en matig leverfalen is de cenobamaat plasma-AUC waarde respectievelijk 1.9 en 2.3 maal hoger dan bij gezonde controles. Bij deze patiëntengroepen wordt cenobamaat lager gedoseerd.

Het farmacodynamische profiel van cenobamaat is niet volledig bekend. Er wordt momenteel een duaal werkingsmechanisme verondersteld (Roberti et al., 2021). Het medicijn blokkeert spanningsafhankelijke natriumkanalen middels het versnellen van de kanaalinactivatie. Daarnaast is het ook een positieve, allosterische modulator van GABA-A-receptoren.

De naam cenobamaat doet wellicht denken aan felbamaat (Taloxa®). Beide middelen zijn alkyl-carbamaten. Middelen met deze structuur moduleren GABA-A receptoren en hebben zo een GABA-erg effect. De chemische structuur is echter anders; felbamaat is een dicarbamaat en cenobamaat een monocarbamaat. Felbamaat beïnvloedt, net als cenobamaat, naast de GABA-A-receptor, ook de natrium-

kanalen. Het verschil is dat felbamaat zich richt op de snel inactiverende natriumkanalen en cenobamaat op de langzaam inactiverende natriumkanalen. Ook zou felbamaat effect hebben op de NMDA-receptoren, wat voor cenobamaat niet het geval is (Löscher et al., 2021).

Recent zijn er meerdere grote, klinisch trials uitgevoerd waarin de veiligheid en effectiviteit van cenobamaat werd onderzocht. Bij een van de trials werd cenobamaat als adjuvant middel in verschillende doses tot 400 milligram onderzocht. De belangrijkste uitkomst was dat de aanvalsfrequentie op dosisafhankelijke wijze afnam. Overeenkomstig gold voor de bijwerkingen dat deze dosisafhankelijk optraden (Krauss et al., 2020). Een andere fase-II klinische trial richtte zich op een dosering van 200 milligram, overeenkomend met de laagste onderhoudsdosering. Bij deze trial duiden de resultaten bij de groep behandeld (gedurende de dubbelblinde behandelings-periode, zowel met titratie- als onderhoudsfasen, van 28 dagen) met cenobamaat op een procentuele verandering ten opzichte van de baseline op een mediane aanvals-reductie van 55% (vergeleken met 21.5% in de placebogroep) en een 50%-responspercentage van 50.4% (vergeleken met

Tabel 1 Resultaten van trials met verschillende soorten anti-aanvalsmedicatie

Medicijn	Trial	Grootte van het cohort bij aanvang van trial	50%- responsepercentage (follow-up)	Aandeel aanvalsvrije patiënten (follow-up)	Adherentie (follow-up)
brivaracetam	Toledo et al. 2016 (Toledo et al., 2016)	2051	71.0% (60 maanden)	3.3% (60 maanden)	54.4% (60 maanden)
lacosamide	Husain et al. 2012 (Husain et al., 2012)	307	58.7% (36 maanden)	3.1% (24 maanden)	29.0% (48 maanden)
perampanel	Krauss et al. 2018 (Krauss et al., 2018)	1218	59.6% (36 maanden)	12.8% (48 maanden)	46.2% (36 maanden)
cenobamaat	Sperling et al. 2021 (Sperling et al., 2021)	240	75.7% (30 maanden)	36.3% (12 maanden)	73.8% (30 maanden)

Weergegeven zijn de kenmerken van de meest recent geïntroduceerde, en veelgebruikte (met uitzondering van cenobamaat), anti-aanvalsmedicatie bij focale epilepsie. In alle studies werd het middel geïntroduceerd als add-onmedicatie.

22.2% in de placebogroep). Het aandeel aanvalsvrije patiënten bereikte tijdens de zes weken durende onderhoudsfase 28.3% (vergeleken met 8.8% in de placebogroep) (Chung et al., 2020). Bijwerkingen die in deze trial door meer dan 10% van de deelnemers werden gerapporteerd waren slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en vermoeidheid. Deze bijwerkingen werden doorgaans als mild tot matig ervaren. Bij een derde trial werden de bovenstaande uitkomstwaarden op de langere termijn geëvalueerd (tabel 1), waarbij het 50%-responspercentage bij mediane follow-up van dertig maanden 75.7% bedroeg en het aandeel aanvalsvrije patiënten bij een follow-up van twaalf maanden 36.3% bedroeg (Sperling et al., 2021). De adherentie was in dit cohort 73.8% bij een mediane follow-up van 30 maanden.

Het grootste voordeel van het gebruik van cenobamaat is de kans op een duidelijke afname van de aanvalsfrequentie, inclusief de reële kans tot het bereiken van aanvalsvrijheid (Specchio et al., 2021). Een ander voordeel is dat eventuele bijwerkingen als mild tot matig worden ervaren. Een mogelijk nadeel is het feit dat het medicijn suïcidale gedachten kan versterken, alhoewel dit geen ongebruikelijk gegeven is bij anti-aanvalsmedicatie. Verder geldt een contra-indicatie bij personen waarbij het familiaal kort-QT-syndroom vastgesteld is (waardoor er een algemeen advies voor ECG-bewaking geldt) en bij personen met zeldzame overerfelijke aandoeningen samengaan met galactose-intolerantie en lactasedeficiëntie.

Voorspellen van de medicatierespons?

Het op korte termijn beschikbaar komen van een nieuw anti-aanvalsmedicijn voor mensen met refractaire focale epilepsie voorziet in de unieke mogelijkheid om nieuwe methodiek voor het voorspellen van de medicatierespons te valideren. Juist bij deze groep die al vaak veel medicatie gebruikt, is het cruciaal dat er een biomarker gevonden wordt die kort na titratie uitsluitsel kan geven of de toevoeging van een nieuw medicijn zinvol is. Bij de eCORTA (*electrophysiological markers of cortical excitability to predict response to treatment with anti-seizure medication*)-trial willen we na een eerdere succesvolle pilot bij perampanel, neurofysiologische biomarkers valideren bij de add-on van cenobamaat bij refractaire epilepsie. Het onderzoek komt voort uit een samenwerking van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) met het Erasmus MC, het Maastricht Ziekenhuis en Kempenhaeghe, en wordt gefinancierd vanuit een ZonMW-subsidie. Bij de studiepopulatie, patiënten die in overleg met de neuroloog starten met cenobamaat, zal op meerdere momenten de corticale prikkelbaarheid bepaald worden. Corticale prikkelbaarheid beschrijft de omvang van de reactie van corticale neuronen (neuronale excitatie en inhibitie) op een in- of externe prikkel. Er

wordt verondersteld dat een verstoring hiervan ten grondslag ligt aan vele neuropsychiatrische en in het bijzonder paroxysmale aandoeningen, waaronder migraine en epilepsie. Tijdens het onderzoek zullen we de corticale prikkelbaarheid kort voor en enkele weken na de start met cenobamaat in kaart brengen. Hiertoe zullen verschillende type metingen gedaan worden, met en zonder toediening van fysieke prikkels zoals door magneetstimulatie (figuur 1) of flitsstimulatie. De reacties zullen worden gemeten met elektromyografie (EMG) dan wel –encefalografie (EEG). Door te kijken naar verschillen tussen de metingen voor en na de start van de stimulatie hopen de onderzoekers een beeld te krijgen van de mate van verandering in corticale prikkelbaarheid en of dit een indicatie kan zijn van het behandelingsucces op kortere en langere termijn.



Figuur 1 Transcraniële magneetstimulatie met gelijktijdige opname van het elektro-encefalogram om de corticale prikkelbaarheid in kaart te brengen

Verder zal de subjectieve ervaring van de patiënt bij het starten met cenobamaat worden bijgehouden. Hiertoe zullen op meerdere momenten tijdens de follow-up-periode vragenlijsten met betrekking tot angstklachten en kwaliteit van leven worden afgenomen.

Verwacht wordt dat de eCORTA-trial een bijdrage zal leveren aan het identificeren van neurofysiologische (EEG en EMG) indicatoren van behandelingsucces dan wel het mislukken van een poging om met medicatie de aanvallen te onderdrukken. Bovendien kunnen we aan de hand van de veranderingen van de respons op Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) na medicatieblootstelling ook iets leren over het werkingsmechanisme van cenobamaat.

Conclusie

Cenobamaat biedt meer keuzes voor de patiënt met refractaire epilepsie. Het is wel belangrijk om hoge verwachtingen in het huidige stadium te temperen. In de jaren negentig is felbamaat als een beloftevol middel geïntroduceerd op de markt. Binnen het eerste jaar is wereldwijd aan 120.000 patiënten dit middel voorgeschreven. Pas toen het op deze schaal gebruikt werd, bleek dat het geassocieerd is met ernstige idiosyncratische bijwerkingen (een aplastische anemie en leverfalen). Deze bijwerkingen zijn niet waargenomen in de trials voorafgaand aan de goedkeuring van het middel. Nadien is het gebruik van felbamaat fors afgenomen. Het middel wordt nu overwegend aan patiënten met het Lennox Gastaut-syndroom voorgeschreven (Löscher et al., 2021). Voor cenobamaat zijn tot op heden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd na toediening in de reeds beschreven trials. De plaatsbepaling van het medicijn binnen het spectrum van de reeds op de markt zijnde anti-aanvalsmedicatie moet zich nog uitwijzen.

Het is belangrijk dat er nieuwe biomarkers komen voor patiënten met refractaire epilepsie die betrouwbaar de kans op het optreden van aanvallen kunnen voorspellen. Het proces van het komen tot het juiste medicijn is nu teveel trial-and-error. Met de eCORTA-trial willen we hier een oplossing voor bieden².

Referenties

Chung SS, French JA et al. (2020). Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*, 94:e2311–e2322.

Husain A, Chung S et al. (2012). Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results

from a Phase III open-label extension trial.

Epilepsia, 53:521–528.

Krauss GL, Klein P et al. (2020). Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial.

The Lancet. Neurology, 19:38–48.

Krauss GL, Perucca E et al. (2018). Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia*, 59:866–876.

Löscher W, Sills GJ et al. (2021). The ups and downs of alkyl-carbamates in epilepsy therapy: How does cenobamate differ? *Epilepsia*, 62:596–614.

Roberti R, De Caro C et al. (2021). Pharmacology of Cenobamate: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Drug-Drug Interactions and Tolerability. *CNS Drugs*, 35:609–618. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>

Specchio N, Pietrafusa N et al. (2021). Is Cenobamate the Breakthrough We Have Been Wishing for? *International Journal of Molecular Sciences*, 22:9339.

Sperling MR, Abou-Khalil B et al. (2021). Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study.

Epilepsia, 62:3005–3015.

Toledo M, Whitesides J et al. (2016). Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures.

Epilepsia, 57:1139–1151.

Vernillet L, Greene SA et al. (2020). Pharmacokinetics of Cenobamate: Results From Single and Multiple Oral Ascending-Dose Studies in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 9:428–443.

² Mocht u als behandelaar cenobamaat (gaan) voorschrijven, dan zouden we het erg op prijs stellen als u de uitvoerend onderzoeker (Silvano Gefferie, sgefferie@sein.nl) benadert om te zien of uw patiënt deel zou kunnen nemen.

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.