



Epilepsie: roxadustat/vadadustat

Afkortingen:

CI = Contra-Indicatie, CNS = chronische nierschade, ESA = erytropoëse-stimulerend middel, HIF-PHI = hypoxie-induceerbare factor prolylhydroxylaseremmer

Datum literatuursearch: 02-12-2022

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

De SmPC van roxadustat vermeldt dat in klinische onderzoeken naar roxadustat insulten (seizures) vaker werden gemeld bij roxadustat dan bij placebo of erytropoëse-stimulerende middelen. In de gepubliceerde literatuur is echter niet terug te vinden of dit verschil statistisch danwel klinisch relevant is. Er is niet bekend of er patiënten met epilepsie werden geïnccludeerd in deze studies en of het risico op insulten voor deze patiënten groter is dan voor patiënten zonder epilepsie. Een insult in de 12 weken voorafgaand aan de screening was een exclusie criterium.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme waarop roxadustat insulten kan veroorzaken is niet beschreven.

Vadadustat is per juni 2024 naar analogie toegevoegd.

PICO

P(atient)	Patiënt met epilepsie
I (ntervention)	Roxadustat
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op epilepsie (toename aantal insulten/ epileptische aanvallen)

Zoektermen:

PUBMED: (epileptic seizure OR epilepsy OR convulsion) AND (roxadustat)

EMBASE:

Epilepsy AND roxadustat
roxadustat AND convulsion
roxadustat AND seizure

Dit is een herziening van een rapport uit november 2021. Er is daarom gezocht vanaf 2021.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen waarin insulten (seizures) als bijwerking bij toepassing van roxadustat werden gezien.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, Little DJ, Houser MT, Frison L, Houghton J, Neff TB. Efficacy and	Resultaten: Gepoolde data van drie fase-3 dubbelblinde klinische studies met roxadustat versus placebo bij patiënten met chronische nierziekten die geen dialyse ondergaan. Data uit de volgende studies zijn gebruikt: ALPS (n=594), ANDES (n=922), OLYMPUS (n=2761).

Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Aug;16(8):1190-1200. Gepoolde resultaten van 3 RCT's	In deze studie is gekeken naar de effectiviteit en de cardiovasculaire veiligheid van behandeling met roxadustat. Seizures die behandeling behoeften werden gerapporteerd voor roxadustat vs placebo bij 0,6 vs 0,2 per 100 patiëntjaren. Seizures werden beoordeeld m.b.v. de "convulsions" standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query. Opmerkingen GIC: In de gepubliceerde artikelen van ALPS, ANDES en OLYMPUS wordt geen vermelding gemaakt van seizures of convulsies. In alledrie de studies werden patiënten geëxcludeerd die in de 12 weken voorafgaand aan de studie een seizure hadden gehad.
Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, Hu N, Okada H, Suzuki Y, Kim SG, Lim SK, Vareesangthip K, Hung CC, Nangaku M; APSN HIF-PHI Recommendation Committee. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology (Carlton). 2021 Feb;26(2):105-118. Review	Resultaten: Review van klinische en preklinische data over de toepassing van hypoxie-induceerbare factor prolylhydroxylaseremmer (HIF-PHI's). Ook expert opinie van een panel van 11 nefrologen van de Asia-Pacific region is meegenomen in de aanbevelingen die worden gedaan. Studies naar roxadustat in niet-dialyse patiënten rapporteerden geen seizure of neurologische complicaties. Ook bij toepassing van roxadustat in dialysepatiënten werden geen beroertes of seizures gemeld. In een Amerikaanse studie werden complexe partiële seizures gemeld bij 1 patiënt (0,9%) na 19 weken behandeling met roxadustat bij dialysepatiënten. In de groep die behandeld werd met epoëtine-alfa werden geen seizures gemeld. Opmerkingen auteurs: De auteurs merken op dat HIF-PHI theoretisch gezien het risico op trombo-embolische events en seizures kan verhogen. De uitgevoerde studies en follow-up waren echter te kort om deze bijwerkingen te onderzoeken.
Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP, Frison L, Houser M, Pola M, Little DJ, Guzman N, Pergola PE. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. J Am Soc Nephrol. 2022 Apr;33(4):850-866. Open-label fase 3 studie	Resultaten: Dialyse patiënten met anemie werden in deze fase 3 open-label studie (ROCKIES studie) gerandomiseerd op behandeling met roxadustat 3x per week (n=1068) of een parenteraal epoëtine (n=1065). Een van de exclusiecriteria was een seizure in de 12 weken voorafgaand aan inclusie. Gemiddelde duur van behandeling was 20,6±13,4 maanden met roxadustat en 23,2±12,7 maanden met epoëtine. In de roxadustat-groep rapporteerden 13 patiënten (1,2% ; 0,7 per 100 patiëntjaren) een seizure. In de epoëtine-alfa-groep waren dit 7 patiënten (0,7% ; 0,3 per 100 patiëntjaren). Er werd geen statistische toets uitgevoerd. NB: in de roxadustat-groep (n=1068) vielen 54 patiënten uit vanwege bijwerkingen (meest frequent gemeld is misselijkheid (n=5)). In de epoëtine-alfa-groep (n=1065) vielen 22 patiënten uit vanwege bijwerkingen. Geen van de patiënten viel uit vanwege seizures. Opmerkingen auteurs: Het bijwerkingenprofiel van roxadustat is vergelijkbaar met dat van epoëtine alfa.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Evrenzo®; 18-08-2021	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Insulten kwamen vaak voor bij de patiënten in klinische onderzoeken

	die roxadustat kregen (zie rubriek 4.8). Roxadustat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten (convulsies of aanvallen), epilepsie of medische aandoeningen die in verband worden gebracht met een predispositie voor insultactiviteit, zoals infecties van het centraal zenuwstelsel (CZS-infecties). De beslissing om de behandeling te onderbreken of te stoppen dient te worden gebaseerd op een afweging van de baten en risico's voor de individuele patiënt. 4.8 Bijwerkingen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): insulten Insulten Bij patiënten die chronische nierschade (CNS) hebben en geen dialyse ondergaan, kwamen insulten voor bij 1,1% (0,6 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 0,2% (0,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de placebogroep (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die CNS hebben en wel dialyse ondergaan, kwamen insulten voor bij 2,0% (1,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 1,6% (0,8 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4).
--	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	04-04-2023